

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 880 085**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01) **G01N 33/574** (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01) **C12Q 1/6886** (2008.01)
A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2017** **PCT/EP2017/073894**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018** **WO18055029**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2017** **E 17777211 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021** **EP 3515418**

54 Título: **Uso de inhibidores de c-met para tratar cánceres que albergan mutaciones met**

30 Prioridad:

22.09.2016 GB 201616116

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2021

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

FRIGAULT, MELANIE MAE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 880 085 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

Uso de inhibidores de c-met para tratar cánceres que albergan mutaciones met

5 CAMPO

La presente memoria descriptiva se refiere a inhibidores del receptor c-Met de tirosina quinasa ("c-Met") y a su uso en el tratamiento de cánceres caracterizados por determinadas mutaciones MET (por ejemplo, cánceres que comprenden células que expresan una proteína MET que tiene una mutación MET V1092I, MET H1094L o MET L1195F). La presente memoria descriptiva se refiere además al uso del estado de la mutación MET para seleccionar pacientes adecuados para el tratamiento con un inhibidor c-Met y a métodos para tratar cánceres caracterizados por determinadas mutaciones MET con un inhibidor de c-Met.

15 ANTECEDENTES

La proteína MET, también conocida como receptor c-Met de tirosina quinasa, es un receptor transmembrana esencial para el desarrollo embrionario y la curación de heridas. El receptor MET normalmente se activa a través de la interacción con su ligando específico, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y es el único receptor de superficie celular de alta afinidad para el HGF (Bottaro *et al.* 1991). El receptor MET se desregula en muchos tipos de neoplasias malignas humanas, incluyendo cánceres del riñón, el hígado, el estómago, el pulmón, la mama y el cerebro. La activación aberrante del eje HGF/c-Met en tumores desencadena el crecimiento tumoral, promueve la angiogénesis e induce metástasis tumoral. Además, la activación anormal de MET se asocia a resistencia a fármacos y está correlacionada con un pronóstico malo. Recientemente, la inhibición de la ruta de señalización de c-Met se ha convertido en un área de interés en la búsqueda de nuevas terapias potenciales para cánceres dirigidos por la activación de c-Met.

Las mutaciones de la línea germinal del locus 7q31 del gen MET se han detectado en pacientes con carcinoma papilar de células renales (PRCC, por sus siglas en inglés) hereditario y en PRCC esporádico (Salvi *et al.* 2008, Schmidt *et al.* 1997, Schmidt *et al.* 1999). Se cree comúnmente que los tumores de Tipo I están asociados generalmente a una mutación MET, ya sean esporádicos o hereditarios. Aunque las mutaciones MET se han asociado a PRCC de Tipo I en análisis de cohorte, las mutaciones MET también se han informado en el subtipo no histológico no de Tipo I de PRCC (Albiges *et al.* 2014, Linehan *et al.* 2016). Se han informado mutaciones somáticas MET en PRCC esporádicos, mientras que el análisis de casos de PRCC solamente Tipo I muestra una frecuencia del 21,6 % (11/51) de mutaciones del dominio MET quinasa (Albiges *et al.* 2014) y un informe de The Cancer Genome Atlas (TCGA) indica que 13/75 (17,3 %) de PRCC Tipo I y 1/26 (3,8 %) de PRCC sin clasificar albergan mutación somática en el dominio MET quinasa (Linehan *et al.* 2015). Todas las mutaciones MET informadas han sido mutaciones de pérdida de sentido y no se han encontrado mutaciones sin sentido ni de pérdida de función. Adicionalmente, se han informado mutaciones MET por TCGA como el gen más frecuentemente mutado en PRCC, 17/157 (10,8 %).

En la actualidad, no hay terapia aprobada indicada específicamente para el tratamiento de PRCC y por lo tanto los pacientes con PRCC se tratan de una manera similar a los pacientes de RCC de células claras (también conocido como convencional) (RCC = carcinoma de células renales). El tratamiento primario de pacientes con RCC de fase temprana implica la resección quirúrgica radical que cura más del 40 % al 60 % de los pacientes, aunque muchos pacientes con enfermedad localizada tendrán relapso (Linehan *et al.* 2001). Aproximadamente el 25 % de los pacientes presentará enfermedad localmente avanzada o metastásica en el diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con metástasis distante es malo, con una tasa de supervivencia de 5 años del 10 % en pacientes con enfermedad de fase IV. Los agentes aprobados para RCC de células claras se dirigen a la ruta VEGF e incluyen sunitinib, sorafenib, bevacizumab, pazopanib y axitinib. Los agentes que se dirigen a la ruta mTOR que están aprobados incluyen temsirolimus y everolimus. Las mejores tasas de respuesta para pacientes de PRCC con cualquier inhibidor de la ruta VEGF o mTOR es el 11 % ORR.

Savolitinib es un inhibidor de c-Met quinasa de molécula pequeña potente y selectivo (Jia H. *et al.*, J. Med. Chem. 2014; 7577). Se descubrió que savolitinib inhibe c-Met quinasa a niveles enzimático y celular con CI_{50} de 4 nM tanto para la fosforilación enzimática como Met en la célula. Consistente con su potente actividad enzimática y celular, se descubrió que savolitinib inhibe el crecimiento celular *in vitro* contra tumores con amplificación del gen MET en ausencia de estimulación HGF con CI_{50} generalmente por debajo de 10 nM. En modelos de xenoinjerto humano en ratón, savolitinib demostró excelente actividad anti-tumoral contra tumores gástricos y de pulmón con el gen MET amplificado con ED50 por debajo de 5 mg/kg después del tratamiento oral una vez al día.

MET no es todavía una diana clínicamente validada. Sin embargo, los inhibidores no selectivos que incidentalmente se dirigen a MET se han aprobado para su uso en terapia. Estos incluyen cabozantinib (RET, FLT3, KIT, MET, VEGFR2), que está aprobado en el tratamiento de Cáncer de Tiroides Medular (como resultado de su actividad RET) y RCC de células claras (como resultado de su actividad VEGFR2); y crizotinib (ALK, MET) que está aprobado para tratar Cáncer de pulmón de células no microcíticas con fusiones ALK. Aunque estos fármacos tienen actividad inhibitoria de MET quinasa, los pacientes con enfermedad dirigida por MET todavía no están servidos con terapias dirigidas. El uso de savolitinib, un inhibidor de MET potente y selectivo puede proporcionar la validación clínica necesaria para proporcionar beneficio antitumoral a los pacientes con amplificaciones del gen MET, mutaciones MET y otros biomarcadores de la ruta MET que esperan validarse.

La presente memoria descriptiva se refiere a la caracterización de determinadas mutaciones MET que pueden ser útiles como biomarcadores para terapias c-Met, incluyendo mutaciones METL1195F, MET V1092I y MET H1094L. La mutación MET L1195F se ha informado previamente en pacientes de carcinoma renal papilar (Schmidt et al. Nature Genetics 1997, Albiges et al. CCR 2014), pero no se ha informado funcionalmente antes. Los datos informados en la presente memoria descriptiva muestran por primera vez que este mutante MET L1195F es procesable. MET L1195F se fosforila cuando se sobreexpresa demostrando su propensión a activar la ruta MET incluyendo la activación de ERK1/2. Se ha demostrado que el mutante MET L1195F es sensible a la inhibición por savolitinib y puede conferir una ventaja de crecimiento en líneas celulares estables en un grado similar a una mutación MET que se ha caracterizado funcionalmente de forma pre-clínica M1250T (Bardelli et al. PNAS 1998).

La presente memoria descriptiva también proporciona validación clínica de que los mutantes MET L1195F son procesables, mostrando que un paciente de PRCC que alberga una mutación MET L1195F en ausencia de cualquier otra alteración MET deriva beneficio de monoterapia con savolitinib. Tomado en conjunto, la caracterización funcional pre-clínica de Met L1195F y la señal clínica proporciona la base para clasificar esta mutación de dominio quinasa como la primera informada entendida funcionalmente en el laboratorio y demuestra la validación anti-tumoral clínica. Nótese que, el mutante MET L1195F se encuentra en el contexto del subtipo histológico de Tipo II de pacientes de PRCC lo cual proporciona además un caso para una clasificación molecular de PRCC en lugar de la asociación de Tipo I clásico a mutaciones del gen MET.

Aunque se piensa que los inhibidores de MET se desarrollan idealmente en entornos de amplificación del número de copias del gen MET (Garber, Nature Reviews Drug Discovery 2014), la presente memoria descriptiva proporciona evidencia para el uso adicional de los mutantes MET como biomarcadores procesables. Como se verá, la presente memoria descriptiva demuestra que determinadas mutaciones que incluyen METL1195F, MET V1092I y MET H1094L son procesables como biomarcadores para la inhibición de c-Met. El estado de la mutación MET de células cancerosas puede por lo tanto ser útil para identificar pacientes de cáncer (por ejemplo, pacientes de carcinoma papilar de células renales) que será más probable que respondan al tratamiento con un inhibidor de c-Met (por ejemplo, savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Esto no será cierto para todas las posibles mutaciones MET: el descubrimiento de que MET L1195F, MET V1092I y MET H1094L son biomarcadores procesables para la terapia de c-Met es particularmente sorprendente dado que cuando se examinan en las mismas pruebas *in vitro* descritas en el presente documento, las células que comprenden una mutación MET Y1230H (otra mutación del dominio c-Met quinasa previamente informada en pacientes de carcinoma renal papilar y que se predice que es activador) no eran sensibles al tratamiento con un inhibidor de c-Met.

SUMARIO

La presente invención se refiere a un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1195 y donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con el inhibidor de c-Met y donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, el uso de un inhibidor de c-Met en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, un método para tratar cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de c-Met a un paciente que necesite dicho tratamiento, en donde dicho cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

La presente memoria descriptiva también describe, en parte, un método para tratar cáncer en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende las etapas de: a) solicitar una prueba cuyos resultados pueden determinar si el cáncer del paciente se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195; y b) administrar una cantidad

terapéuticamente eficaz de un inhibidor de c-Met al paciente si el cáncer del paciente se ha encontrado estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Fosforilación del receptor MET tirosina quinasa y efecto de mutaciones puntuales en la sensibilidad a la inhibición de c-Met con Savolitinib

Figura 2: Respuesta a dosis de MET Tipo Silvestre (TS) a Savolitinib y otros inhibidores de c-Met

Figura 3: Respuesta a dosis de un mutante puntual MET M1250T a Savolitinib y otros inhibidores de c-Met

Figura 4: Respuesta a dosis de un mutante puntual MET V1092I a Savolitinib y otros inhibidores de c-Met

Figura 5: Respuesta a dosis de un mutante puntual MET H1094L a Savolitinib y otros inhibidores de c-Met

Figura 6: Respuesta a dosis de un mutante puntual MET L1195F a Savolitinib y otros inhibidores de c-Met

Figura 7: Respuesta a dosis de un mutante puntual MET Y1230H a Savolitinib y otros inhibidores de c-Met

Figura 8: Expresión estable de clones de mutantes MET en líneas celulares de mutantes MET

Figura 9: Capacidad de transformación de líneas celulares estables Ba/F3 parentales

Figura 10: Capacidad de transformación de líneas celulares estables MET TS

Figura 11: Capacidad de transformación de líneas celulares estables de mutante puntual MET Y1230H

Figura 12: Capacidad de transformación de líneas celulares estables de mutante puntual MET M1250T

Figura 13: Capacidad de transformación de líneas celulares estables de mutante puntual MET V1092I

Figura 14: Capacidad de transformación de líneas celulares estables de mutante puntual MET H1 094L

Figura 15: Capacidad de transformación de líneas celulares estables de mutante puntual MET L1195F

Figura 16: Respuesta del tumor de paciente de carcinoma papilar de células renales mutante MET L1195F

REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

Muchas realizaciones se detallan en la presente memoria descriptiva y serán evidentes para un lector experto en la materia. Las realizaciones no han de considerarse limitantes.

En la primera realización se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

Un "inhibidor de c-Met" es una molécula que reduce la actividad del receptor c-Met tirosina quinasa. Los inhibidores de c-Met incluyen tanto moléculas pequeñas (ya sean selectivas o no selectivas) como biomoléculas (por ejemplo, anticuerpos, tanto naturales como modificados por ingeniería genética), los inhibidores de c-Met pueden inhibir el receptor c-Met tirosina quinasa ya sea directa (por ejemplo uniéndose directamente a la enzima) o indirectamente (por ejemplo, uniéndose al factor de crecimiento de hepatocitos, el ligando natural del receptor c-Met tirosina quinasa).

Los ejemplos de inhibidores de c-Met incluyen AMG-208, AMG-337, AMG-458, PHA-665752, SU11274, NPS-1034, SGX-523, BMS-777607, tepotinib, BMS-794833, NVP-BVU972, MK-2461, MGCD-265, golvatinib, JNJ-38877605, BMS-754807, PF-04217903, savolitinib, crizotinib, tivantinib, cabozantinib, foretinib, capmatinib (INC280), onartuzumab, ficlatuzumab o rilotumumab.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser AMG-208 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, AMG-458 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, PHA-665752 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, SU11274 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, NPS-1034 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, SGX-523 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, BMS-777607 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tepotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, BMS-794833 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, NVP-BVU972 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, MK-2461 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, MGCD-265 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, golvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, JNJ-38877605 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, BMS-754807 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, PF-04217903

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, crizotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tivantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cabozantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, foretinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, capmatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, onartuzumab, ficlatuzumab o rilotumumab.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, crizotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tivantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cabozantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, foretinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, capmatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, onartuzumab, ficlatuzumab o rilotumumab.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, crizotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tivantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cabozantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, foretinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o capmatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, crizotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o capmatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

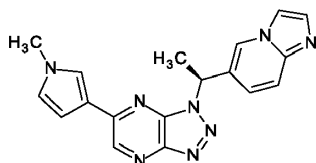
En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser capmatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser crizotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede ser onartuzumab, ficlatuzumab o rilotumumab. De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Savolitinib" se describe en el documento WO2011079804 (como compuesto 270 en la página 106). Savolitinib como la base libre tiene la siguiente estructura:



La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal o un excipiente) es adecuado para su uso en pacientes. Una lista de ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables puede encontrarse en the Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2a Edición Revisada; editores P. H. Stahl y C. G. Wermuth; Wiley 2011; ISBN: 978-3-90639-051-2;

En cualquier realización donde se mencione una sal farmacéuticamente aceptable, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier sal encontrada en the Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2a Edición Revisada; editores P. H. Stahl y C. G. Wermuth; Wiley 2011; ISBN: 978-3-90639-051-2.

Los inhibidores de c-Met pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de un átomo de carbono asimétrico. Por ejemplo, savolitinib y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen un átomo de carbono asimétrico tal. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis usando materiales ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede comprender una composición farmacéutica donde un único isómero óptico está presente en un exceso enantiomérico o diastereomérico (% de ee) del $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede comprender una composición farmacéutica donde un único isómero óptico está presente en un exceso enantiomérico o diastereomérico (% de ee) del $\geq 99\%$.

En cualquier realización donde se mencione savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un isómero (S) óptico estando en un exceso enantiomérico (% de ee) del $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En cualquier realización donde se mencione un isómero (S) óptico de savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el isómero (S) óptico puede estar presente en un exceso enantiomérico (% de ee) del $> 99\%$.

Los inhibidores de c-Met pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente o excipientes seleccionados para la inclusión en una composición particular dependerán de factores tales como el modo de administración y la forma de la composición proporcionada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos por las personas expertas en la materia y se describen, por ejemplo, en the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6a Edición; editores R. C. Rowe, P.J. Sheskey y M. Quinn; Pharmaceutical Press. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden funcionar como, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, vehículos, estabilizantes, saborizantes, colorantes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes y agentes de recubrimiento. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir alternativamente para funciones dependiendo de cuánto excipiente está presente en la composición y qué otros excipientes están presentes en la composición.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de c-Met pueden estar en una forma adecuada para su uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para su uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución estéril acuosa u oleaginosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular) o como un supositorio para dosificación rectal. Las composiciones pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Las composiciones pretendidas para su uso oral pueden contener componentes adicionales, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede administrarse por vía oral.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met, el inhibidor de c-Met puede administrarse por vía oral como un comprimido o cápsula.

Los inhibidores de c-Met pueden administrarse en una forma de dosificación unitaria para lograr una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo, 0,1-5000 mg de inhibidor de c-Met. La dosis global y el programa de dosis variarán necesariamente dependiendo del hospedador tratado, la vía particular de administración, cualquier terapia co-administrada y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia el médico practicante que está tratando a cualquier paciente particular puede determinar la dosificación óptima con referencia a cualquier marcador regulatorio asociado al inhibidor de c-Met.

En cualquier realización donde se mencione un inhibidor de c-Met o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el inhibidor de c-Met o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en una composición farmacéutica que comprende entre 0,1-1 mg, 1-10 mg, 10-50 mg, 50-100 mg, 100-500 mg o 500 mg a 5000 mg de inhibidor de c-Met o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquier realización donde se mencione savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en una composición farmacéutica que comprende entre 0,1-1 mg, 1-10 mg, 10-50 mg, 50-100 mg, 100-500 mg o 500 mg a 5000 mg de savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquier realización donde se mencione savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en una composición farmacéutica que comprende 100-1000 mg de savolitinib en su forma de base libre.

En cualquier realización donde se mencione savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en una composición farmacéutica que comprende 500-1000 mg de savolitinib en su forma de base libre.

En cualquier realización donde se mencione savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre.

En cualquier realización donde se mencione savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificada una vez al día.

Un cáncer que "se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195" comprende células que expresan proteína MET que comprende una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

5 Una "proteína MET que comprende una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195" es una proteína MET que difiere de MET de tipo silvestre en una mutación o variación (por ejemplo, una sustitución o delección) que se produce en una o más de las posiciones de aminoácidos especificadas.

10 La secuencia de la proteína MET de tipo silvestre se describe en RefSeq: Base de datos de Secuencia de Referencia de NCBI (Registro RefSeq NM_00245), que se proporciona en el presente documento (SEQ ID NO: 1). Esta secuencia se usa como la secuencia de referencia para describir las mutaciones de proteína descritas en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, las referencias a un cáncer que está caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 describen un cáncer que comprende células que expresan proteína MET que comprende al menos una mutación o variación en una o más de las posiciones 1092, 1094 o 1195 de la secuencia recitada en el presente documento.

15 Las mutaciones de MET en la isoforma larga de MET con 18 aminoácidos adicionales resultarían en la misma consecuencia biológica, es decir, sensibilidad a inhibidores de c-Met.

20 Cuando se menciona que un cáncer está caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, ha de entenderse que el cáncer puede también caracterizarse por otras mutaciones (incluyendo aquellas no relacionadas con MET). De forma similar, una proteína MET que comprende una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 también puede tener otras mutaciones en otras posiciones de aminoácidos.

25 También ha de entenderse que un cáncer que se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 puede caracterizarse por una o más de las mutaciones especificadas, por ejemplo, una mutación MET 1092 y MET 1094, una mutación MET 1092 y MET 1195, una mutación MET 1094 y MET 1195 o una mutación MET 1092, MET 1094 y MET 1195. De forma similar, una proteína MET que comprende una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 puede comprender una o más de las mutaciones especificadas.

30 En una realización donde se mencione un cáncer que se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el cáncer puede caracterizarse por una mutación MET 1092 y una MET 1094.

En una realización donde se mencione un cáncer que se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el cáncer puede caracterizarse por una mutación MET 1092 y una MET 1195.

35 En una realización donde se mencione un cáncer que se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el cáncer puede caracterizarse por una mutación MET 1094 y una MET 1195.

40 En una realización donde se mencione un cáncer que se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el cáncer puede caracterizarse por una mutación MET 1092, una MET 1094 y una MET 1195.

En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación puede ser una sustitución de aminoácidos.

45 Una "sustitución de aminoácidos" puede incluir indels en marco. Una "indel en marco" es una inserción y/o delección de un aminoácido que está en el marco de lectura y por lo tanto da como resultado un aminoácido extra o un aminoácido perdido en una posición dada.

50 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación puede ser una indel.

En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación puede ser una indel en marco.

55 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación puede ser una mutación somática.

En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación MET puede ser una mutación de la línea germinal.

60 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación MET puede ser una mutación MET V1092. Una mutación MET V1092 se produce cuando el aminoácido valina en la posición 1092 de la proteína de tipo silvestre se cambia.

En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación MET puede ser una mutación MET V1092I. Una mutación MET V1092I se produce cuando el aminoácido valina en la posición 1092 de la proteína de tipo silvestre se sustituye con un aminoácido isoleucina.

5 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación MET puede ser una mutación MET H1094. Una mutación MET H1094 se produce cuando el aminoácido histidina en la posición 1094 de la proteína de tipo silvestre se cambia.

10 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación MET puede ser una mutación MET H1094L. Una mutación MET H1094L se produce cuando el aminoácido histidina en la posición 1094 de la proteína de tipo silvestre se sustituye con un aminoácido leucina.

15 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación MET puede ser una mutación MET L1195. Una mutación MET L1195 se produce cuando el aminoácido leucina en la posición 1195 de la proteína de tipo silvestre se cambia.

20 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la mutación MET puede ser una mutación MET L1195F. Una mutación MET L1195F se produce cuando el aminoácido leucina en la posición 1195 de la proteína de tipo silvestre se sustituye con un aminoácido fenilalanina.

En una realización se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET V1092I, MET H1094L o MET L1195F.

25 En una realización 2. de la divulgación se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación V1092I.

En una realización de la divulgación se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET H1094L.

30 En una realización de la invención se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET L1195F.

35 Como ya se ha mencionado, las células de cáncer se caracterizan por una proteína MET que expresa una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 que comprende al menos una de las variaciones citadas. Como tales, las células cancerosas relevantes llevan mutaciones correspondientes en las secuencias de ácido nucleico que codifican las proteínas mutantes relevantes. Tales ácidos nucleicos mutantes también pueden usarse como biomarcadores para la inhibición de c-Met y por lo tanto también forman realizaciones de la memoria descriptiva.

40 En una realización se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET_c.3583C>T.

45 Una mutación "MET_c.3583C>T" se produce cuando un nucleótido de citosina en la posición 3583 de la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína MET de tipo silvestre se sustituye con un nucleótido timina. Una mutación MET_c.3583C>T codifica una proteína MET que comprende una mutación MET L1195F.

50 La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína MET de tipo silvestre se describe en RefSeq: Base de datos de Secuencia de Referencia de NCBI (Registro RefSeq NM_00245), que se proporciona en el presente documento (SEQ ID NO: 2). La RefSeq proporcionada incluye secuencias no codificantes ("regiones sin traducir" o "UTR"), incluyendo una secuencia UTR de 202 nucleótidos de longitud antes del inicio de la secuencia codificante.

55 RefSeq: Base de datos de Secuencia de Referencia de NCBI (Registro RefSeq NM_00245) se usa como la secuencia de referencia cuando se describen las mutaciones genéticas analizadas en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, las referencias a un ácido nucleico con una mutación MET_c.3583C>T describen un ácido nucleico donde el nucleótido citosina en la posición 3785 de la secuencia recitada en el presente documento se ha reemplazado por un nucleótido timina.

60 "Cáncer" se refiere al crecimiento incontrolado de células que resultan en tumores o crecimientos en un cuerpo de un paciente. "Cáncer" y "tumor" se usan de forma intercambiable para describir los crecimientos físicos presentes en un cuerpo de un paciente de cáncer. "Cáncer" incluye tanto cáncer no metastásico como cáncer metastásico, de tal manera que el tratamiento de cáncer puede comprender tratamiento de tumores primarios como también metástasis locales o distantes.

65 Los tumores de cáncer son heterogéneos por naturaleza, y cada tumor en un cuerpo de un paciente de cáncer puede contener poblaciones separadas de células que están proliferando de una manera incontrolada por diferentes razones. Por ejemplo, un tumor dado puede contener muchas poblaciones diferentes de células cuyo crecimiento se está dirigiendo por diferentes aberraciones en su maquinaria celular, por ejemplo, diferentes mutaciones de ADN. Como tal, cuando se

menciona que un cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 y, por lo tanto, comprende células que expresan proteína MET que comprende una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, no todas las células cancerosas pueden expresar tales proteínas MET mutantes.

5 En cualquier realización donde se mencione el cáncer, el cáncer puede ser cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células microcíticas o cáncer de pulmón de células no microcíticas), cáncer gástrico, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer colorrectal, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) o cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras renales o carcinoma papilar de células renales).

10 En cualquier realización donde se mencione el cáncer, el cáncer puede ser cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras renales o carcinoma papilar de células renales).

En cualquier realización donde se mencione el cáncer, el cáncer puede ser carcinoma papilar de células renales.

15 En cualquier realización donde se mencione el carcinoma papilar de células renales, el carcinoma papilar de células renales puede ser carcinoma papilar de células renales de Tipo I.

"Carcinoma papilar de células renales de Tipo I" es un subtipo histológico caracterizado por un revestimiento de células pequeñas con citoplasma claro a basófilo.

20 En cualquier realización donde se mencione el carcinoma papilar de células renales, el carcinoma papilar de células renales puede ser carcinoma papilar de células renales de Tipo II.

25 "Carcinoma papilar de células renales de Tipo II" es un subtipo histológico caracterizado por un revestimiento de células grandes con abundante citoplasma eosinófilo.

La persona experta es capaz de distinguir entre subtipos histológicos de carcinoma papilar de células renales usando los criterios anteriores y otros criterios histológicos.

30 En una realización de la invención se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación 1195 y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 500 - 1000 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

35 En una realización de la invención se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1195 y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

40 En una realización de la invención se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET L1195F y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

45 En una realización se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales que se caracteriza por una mutación MET V1092I, MET H1094L o MET L1195F.

50 En una realización de la invención se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales que se caracteriza por una mutación MET L1195F y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En una realización de la invención se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales que se caracteriza por una mutación MET L1195F y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

60 En una realización de la invención se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales de Tipo II que se caracteriza por una mutación MET L1195F y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

En una realización de la invención se proporciona savolitinib para su uso en el tratamiento de carcinoma papilar de células renales de Tipo II que se caracteriza por una mutación MET L1195F, donde el savolitinib se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

65

En una realización se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer del paciente se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.

En una realización se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende obtener una muestra representativa de un cáncer de un paciente, analizar la muestra *in vitro* para determinar si el cáncer del paciente se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.

En una realización se proporciona un método para determinar si es probable que un paciente de cáncer se beneficie del tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende probar *in vitro* una muestra representativa de un cáncer de un paciente para la presencia de una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 para determinar si el cáncer de un paciente se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, es más probable que el paciente se beneficie del tratamiento con un inhibidor de c-Met.

En una realización se proporciona un método para seleccionar un régimen de tratamiento adecuado para un paciente de cáncer, que comprende las etapas de:

- a) determinar la presencia de una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 en células de cáncer de un paciente analizando en una muestra representativa de un cáncer de un paciente; y
- b) seleccionar un régimen de tratamiento que comprende la administración de un inhibidor de c-Met si una mutación MET L1195F está presente en células de cáncer de un paciente.

En una realización se proporciona un método para seleccionar un régimen de tratamiento adecuado para un paciente de cáncer, que comprende las etapas de:

- a) obtener una muestra representativa de un cáncer de un paciente;
- b) determinar la presencia de una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 en células de cáncer de un paciente analizando la muestra; y
- b) seleccionar un régimen de tratamiento que comprende la administración de un inhibidor de c-Met si una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 está presente en células de cáncer de un paciente.

En una realización de la invención se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer del paciente se caracteriza por una mutación 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 500-1000 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

En una realización de la invención se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer de un paciente se caracteriza por una mutación MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

En una realización de la invención se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer de un paciente se caracteriza por una mutación MET L1195F, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

En una realización se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer del paciente se caracteriza por una mutación MET V1092I, MET H1094L o MET

L1195F, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una MET V10921, MET H1094L o MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales.

5 En una realización de la invención se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer del paciente se caracteriza por una mutación MET L1195F, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales y donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización de la invención se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer de un paciente se caracteriza por una mutación MET L1195F, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

15 En una realización de la invención se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer de un paciente se caracteriza por una mutación MET L1195F, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales de Tipo II, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.

20 En una realización de la invención se proporciona un método para detectar pacientes de carcinoma papilar de células renales para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer del paciente se caracteriza por una mutación, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización se proporciona el uso de un inhibidor de c-Met en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

30 En una realización se proporciona un método para tratar cáncer en un paciente cuyo cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de c-Met.

35 En una realización se proporciona un método para tratar cáncer en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende las etapas de:

- 40 a) determinar si el cáncer del paciente está caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195; y
b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de c-Met al paciente si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

45 En una realización se proporciona un método para tratar cáncer en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende las etapas de:

- 50 a) solicitar una prueba cuyos resultados puedan determinar si el cáncer del paciente está caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195; y
55 b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de c-Met al paciente si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

60 En una realización se proporciona un método para tratar cáncer en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende las etapas de:

- a) solicitar una prueba cuyos resultados puedan determinar si el cáncer del paciente está caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195; y
65 b) prescribir una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de c-Met al paciente si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

- En una realización se proporciona un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), que comprende degenerar cebadores adecuados para amplificar un ácido nucleico diana en el gen MET e instrucciones opcionales que comprenden protocolo de amplificación y análisis de resultados.
- En cualquier realización donde se mencione un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit puede comprender instrucciones que comprenden protocolo de amplificación y análisis de resultados.
- En cualquier realización donde se mencione un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit puede comprender tampones, enzimas y recipientes para realizar la amplificación y el análisis de los productos de amplificación.
- En cualquier realización donde se mencione un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit puede comprender una o más micromatrices de ADN.
- En cualquier realización donde se mencione un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit puede comprender una o más plantillas control. Las plantillas control adecuadas incluyen ácidos nucleicos aislados de muestra de tejido normal y muestras que representan diferentes variaciones en los genes de referencia.
- En cualquier realización donde se mencione un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit puede comprender dos o más pares de cebadores, siendo cada par capaz de amplificar una región diferente del gen MET (cada región un sitio de variación potencial) proporcionando de esta manera un kit para el análisis de la presencia de varias variaciones génicas en una muestra biológica en una reacción o varias reacciones paralelas.
- Los cebadores adecuados pueden marcarse (por ejemplo, fluorescentemente) para facilitar la detección de los productos de amplificación y el consecuente análisis de las variaciones de ácidos nucleicos. El kit puede permitir que se detecte más de una variación en un análisis. Un kit de combinación comprenderá por lo tanto cebadores capaces de amplificar diferentes segmentos del gen de referencia. Los cebadores pueden marcarse diferencialmente, por ejemplo, usando diferentes marcadores fluorescentes, de tal manera que se diferencie entre las variaciones.
- En cualquier realización donde se mencione un kit diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit puede permitir que se determinen formas mutantes de MET, en donde la mutación está presente en cualquier posición a través del gen.
- En cualquier realización donde se mencione un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit permite que se determine una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.
- En cualquier realización donde se mencione un kit de diagnóstico adecuado para la determinación de una mutación MET, el kit permite que se determine una mutación MET V1092I, MET H1094L o MET L1195F.
- Determinar si un cáncer está caracterizado o no por una mutación determinada (por ejemplo, si el cáncer comprende o no células que expresan proteína MET que comprende una mutación en las posiciones 1092, 1094 o 1195, con respecto a la proteína MET de tipo silvestre) puede basarse en el análisis del ADN genómico de la célula, o mediante el análisis de transcritos de ADN o proteínas codificadas por el ADN. Puede ser deseable confirmar la presencia de una mutación dada en un ADN genómico de la célula cancerosa mediante un análisis paralelo de transcritos y/o proteínas para asegurar que la mutación de hecho se expresa en las células cancerosas del paciente.
- Hay un gran número de procedimientos analíticos bien conocidos en la técnica que pueden usarse para detectar mutaciones en una o más posiciones en un gen, que después codifican mutaciones correspondientes en una proteína, tal como la proteína MET. En general, tales métodos de detección requieren una técnica de detección de mutación, opcionalmente un método de amplificación (por ejemplo, una reacción en cadena de la polimerasa, o "PCR"), opcionalmente un método de captura o enriquecimiento (por ejemplo, captura de hibridación en métodos de secuenciación de última generación) y opcionalmente un sistema de generación de señal. Los métodos de ejemplo para la detección de mutaciones genéticas se analizan en Nollau et al. Clin. Chem. 1997, 43, 1114-1120; Anderson, S.M; Expert Rev. Mol. Diagn. 2011, 11, 635-642; Meyerson M. et al., Nat. Rev. Genet. 2010, 11, 685-696; y en libros de texto convencionales, por ejemplo, Laboratory Protocols for Mutation Detection, 2a Edición; Editado por U. Landegren; Oxford University Press 1996 y PCR por Newton & Graham, BIOS Scientific Publishers Limited 1997.
- En cualquier realización donde sea necesario determinar si un cáncer está caracterizado por una mutación MET (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la determinación puede comprender una técnica de detección de mutación.
- En cualquier realización donde sea necesario determinar si un cáncer está caracterizado por una mutación (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la determinación puede comprender una técnica de detección de mutación y un método de amplificación.

En cualquier realización donde sea necesario determinar si un cáncer está caracterizado por una mutación (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la determinación puede comprender una técnica de detección de mutación y un método de captura o enriquecimiento.

5

En cualquier realización donde sea necesario determinar si un cáncer está caracterizado por una mutación (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la determinación puede comprender una técnica de detección de mutación y un sistema de generación de señal.

10

En cualquier realización donde sea necesario determinar si un cáncer está caracterizado por una mutación (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la determinación puede comprender una técnica de detección de mutación, un método de amplificación, un método de captura o enriquecimiento y un sistema de generación de señal.

15

Una "técnica de detección de mutación" puede realizarse analizando ADN o ARN recogido de muestras biológicas mediante una diversidad de métodos incluyendo PCR, hibridación con sondas específicas de alelo, detección de mutación enzimática, escisión química de emparejamientos erróneos, espectrometría de masas o secuenciación de ADN (incluyendo minisequenciación). Las técnicas de detección de mutación de ejemplo incluyen técnicas de sistema de mutación refractario de amplificación (ARMS™), extensión lineal de sistema de mutación refractario de amplificación (ALEX™), sistema de cebado de oligonucleótidos competitivo (COPS), Taqman, Balizas Moleculares, polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (RFLP), PCR basada en sitio de restricción y transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) y ensayo de ligación de oligonucleótido (OLA).

20

La hibridación con sondas específicas de alelo puede llevarse a cabo usando: (1) oligonucleótidos específicos de alelo unidos a una fase sólida (por ejemplo, membranas de vidrio, silicio, nailon) que se pone en contacto con la muestra marcada en solución, por ejemplo, como en muchas aplicaciones de chip de ADN; o (2) muestra unida (a menudo ADN clonado o ADN amplificado por PCR) y oligonucleótidos marcados en solución (ya sean específicos de alelo o cortos de tal manera que permitan la secuenciación por hibridación). Las pruebas diagnósticas pueden comprender un panel de mutaciones, a menudo en un soporte sólido, que permite la determinación simultánea de más de una mutación. Tales sondas de hibridación son bien conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4a Edición, Volúmenes 1-3; editores Green y Sambrook; Cold Spring Harbor, N.Y 2012, ISBN: 9781936113422) y pueden abarcar dos o más sitios de variación.

25

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender poner en contacto ácido nucleico de MET que contiene un sitio de mutación putativo con al menos una sonda de ácido nucleico.

35

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender poner en contacto ácido nucleico de MET que contiene un sitio de mutación potencial con al menos una sonda de ácido nucleico, donde la sonda hibrida con una secuencia de ácido nucleico que incluye un sitio de mutación que contiene bases nucleotídicas complementarias en el sitio de mutación en condiciones de hibridación selectivas.

40

La hibridación puede detectarse usando marcadores conocidos por un experto en la materia. Tales marcadores incluyen marcadores radiactivos, fluorescentes, tintes y enzimáticos.

45

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender poner en contacto ácido nucleico de MET que contiene un sitio de mutación potencial con al menos un cebador de ácido nucleico.

50

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender poner en contacto ácido nucleico de MET que contiene un sitio de mutación potencial con al menos un cebador de ácido nucleico, donde el cebador hibrida con una secuencia de ácido nucleico que incluye un sitio de mutación que contiene bases nucleotídicas complementarias en el sitio de variación en condiciones de hibridación selectivas.

55

Los oligonucleótidos usados como cebadores para amplificación específica pueden llevar la base nucleotídica complementaria a la mutación de interés en el centro de la molécula, por lo que la amplificación depende de hibridación diferencial (véase, por ejemplo, Gibbs, et al. Nucl. Acids Res. 1989, 17, 2437) o en el extremo 3'-terminal de un cebador donde, en condiciones apropiadas, el emparejamiento erróneo puede prevenir, o reducir, la extensión de la polimerasa (véase, por ejemplo, Prossner 1993, Tibtech, 11 238).

60

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender secuenciar al menos una secuencia de ácido nucleico y comparar la secuencia obtenida con la secuencia de ácido nucleico de tipo silvestre conocida.

65

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender la determinación de espectrometría de masas de al menos una secuencia de ácido nucleico.

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender realizar una PCR.

Las mutaciones en ácidos nucleicos genómicos también pueden detectarse ventajosamente mediante técnicas basadas en el desplazamiento de movilidad en fragmentos de ácidos nucleicos amplificados. Por ejemplo, Chen et al., Anal Biochem. 1996, 239, 61, describen la detección de mutaciones de base única mediante un ensayo de desplazamiento de movilidad competitivo. Además, los ensayos basados en la técnica de Marcelino et al., BioTechniques 1999, 26, 1134-1148 están disponibles en el mercado.

En cualquier realización donde se mencione una técnica de detección de mutación, la técnica de detección de mutación puede comprender usar análisis de heterodúplex capilar para detectar la presencia de mutaciones basándose en el desplazamiento de movilidad de ácidos nucleicos dúplex en sistemas capilares como resultado de la presencia de emparejamientos erróneos.

Un "método de amplificación" puede usarse para generar cantidades adicionales de ácidos nucleicos detectados durante una técnica de detección de mutación, haciendo más fáciles las posteriores etapas de análisis. La mayoría de métodos de amplificación confían en una reacción en cadena enzimática (tales como una PCR, una reacción en cadena de ligasa o una replicación de secuencia auto-sostenida) o a partir de la replicación de todo o parte del vector en el que se han clonado.

Se han descrito en la bibliografía muchos métodos de amplificación de diana y de señal, por ejemplo, revisiones generales de estos métodos en Landegren, U. et al., Science 1988, 242, 229-237 y Lewis, R., Genetic Engineering News 1990, 10, 54-55. Estos métodos de amplificación pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento, e incluyen PCR, PCR *in situ*, método de amplificación (LAR), hibridación de ligasa, replicasa de bacteriófago Q β , sistema de amplificación basado en transcripción (TAS), amplificación genómica con secuenciación de transcrito (GAWTS), amplificación basada en secuencia de ácido nucleico (NASBA) e hibridación *in-situ*. Los cebadores adecuados para su uso en diversas técnicas de amplificación pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

La PCR es un método de amplificación de ácidos nucleicos descrito, entre otros, en las Pat. de EE.UU. N.º 4.683.195 y 4.683.202. La PCR consiste en ciclos repetidos de reacciones de extensión de cebador generadas por la ADN polimerasa. El ADN diana se desnaturaliza con calor y dos oligonucleótidos, que encierran la secuencia diana en cadenas opuestas del ADN a amplificar, se hibridan. Estos oligonucleótidos se vuelven cebadores para su uso con la ADN polimerasa. El ADN se copia por extensión de cebadores para fabricar una segunda copia de ambas cadenas. Repitiendo el ciclo de desnaturalización con calor, hibridación de cebadores y extensión, el ADN diana puede amplificarse un millón de veces o más en aproximadamente dos a cuatro horas. La PCR es una herramienta de biología molecular, que debe usarse junto con una técnica de detección para determinar los resultados de la amplificación. Una ventaja de la PCR es que aumenta la sensibilidad amplificando la cantidad de ADN diana en 1 millón a 1000 millones de veces en aproximadamente 4 horas. La PCR puede usarse para amplificar cualquier ácido nucleico conocido en un contexto diagnóstico (Mok et al., Gynaecologic Oncology, 1994, 52: 247-252.).

Una técnica de amplificación específica de alelo tal como el Sistema de Mutación Refractario de Amplificación (ARMS™) (Newton et al., Nucleic Acids Res., 1989, 17, 2503-2516) puede usarse también para detectar mutaciones de base única. Bajo las condiciones de amplificación de PCR apropiadas un emparejamiento erróneo de base única localizado en el extremo 3' del cebador es suficiente para la amplificación preferencial del alelo perfectamente emparejado (Newton *et al.*, 1989, anteriormente), permitiendo la discriminación de especies estrechamente relacionadas. La base de un sistema de amplificación que usa los cebadores descritos anteriormente es que los oligonucleótidos con un resto 3' de emparejamiento erróneo no funcionarán como cebadores en la PCR bajo condiciones apropiadas. Este sistema de amplificación permite genotipar solamente mediante inspección de mezclas de reacción después de electroforesis en gel de agarosa.

En cualquier realización donde se mencione un método de amplificación, el método de amplificación puede comprender una PCR.

Pueden usarse diversos "sistemas de generación de señal" para analizar los productos de amplificación. Los sistemas de generación de señal pueden realizarse usando cualquier método capaz de separar los productos de amplificación de acuerdo con su tamaño, incluyendo electroforesis en gel automatizada y manual, espectrometría de masas y similares.

Los métodos de aislamiento, amplificación y análisis de ácidos nucleicos son rutinarios para un experto en la materia y pueden encontrarse ejemplos de protocolos en, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4a Edición, Volúmenes 1-3; editores Green y Sambrook; Cold Spring Harbor, N.Y 2012, ISBN: 9781936113422). Una fuente de protocolos particularmente útil para métodos usados en amplificaciones de PCR es PCR (Basics: From Background to Bench) por M. J. McPherson, S. G. Maller, R. Beynon, C. Howe, Springer Verlag; 1a edición (15 de octubre, 2000), ISBN: 0387916008.

En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la detección de una mutación MET puede comprender un sistema de generación de señal que es electroforesis en gel.

5 En cualquier realización donde se mencione una mutación MET (por ejemplo, una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195), la detección de una mutación MET puede comprender un sistema de generación de señal que es espectrometría de masas.

10 Los métodos que pueden usarse para detectar las mutaciones de proteínas descritas en el presente documento incluyen espectrometría de masas o enfoques basados en anticuerpos que se diseñan para detectar la sustitución de aminoácidos en las posiciones indicadas.

15 Una "muestra representativa de un cáncer de un paciente" puede ser cualquier muestra que contiene tejido tumoral o células tumorales obtenida u obtenible de un paciente de cáncer, incluyendo cualquier muestra que contenga ácido nucleico tumoral, tales como ADN libre circulante (ADNlc). Las muestras de un cáncer de un paciente pueden incluir sangre, frotis bucal, biopsia u otro fluido corporal o tejido obtenido de un paciente. Los ejemplos particulares incluyen células tumorales circulantes o ADN tumoral circulante presente en un plasma o suero de un paciente, células aisladas del líquido ascítico de pacientes de cáncer de ovario, esputo de pulmón obtenido de pacientes con tumores dentro del pulmón, un aspirado de aguja fina obtenido de un paciente de cáncer de mama, orina, sangre periférica, un raspado celular, un folículo piloso, una punción cutánea o una muestra bucal.

25 Las muestras representativas de un cáncer de un paciente para la prueba del estado de la mutación pueden ser igualmente secuencias de ácidos nucleicos que corresponden a la secuencia obtenida en una muestra representativa de un cáncer de un paciente, lo que es lo mismo todo o una parte del ácido nucleico en la muestra puede amplificarse en primer lugar usando cualquier técnica conveniente, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), antes del análisis. El ácido nucleico puede ser ADN genómico o un ARN fraccionado o de célula entera. En algunas realizaciones el ARN es ARN de célula entera y se usa directamente como la plantilla para marcar una primera cadena de ADNc usando cebadores aleatorios o cebadores poli A. El ácido nucleico o proteína en una muestra de un cáncer de un paciente puede extraerse de la muestra de acuerdo con metodologías convencionales, por ejemplo, aquellas a las que se hace referencia en Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4a Edición, Volúmenes 1-3; editores Green y Sambrook; Cold Spring Harbor, N.Y 2012, ISBN: 9781936113422.

35 Una muestra representativa de un cáncer de un paciente puede haberse tomado previamente del paciente. Tales muestras pueden conservarse congelando o fijando y embebiendo en formalina-parafina u otro medio. Alternativamente, puede obtenerse y usarse una muestra reciente.

En cualquier realización donde se mencione una muestra representativa de un cáncer de un paciente, la muestra representativa de un cáncer de un paciente puede comprender una muestra de célula tumoral.

40 En cualquier realización donde se mencione una muestra representativa de un cáncer de un paciente, la muestra representativa de un cáncer de un paciente puede comprender una muestra que contiene ácido nucleico tumoral.

En cualquier realización donde se mencione una muestra representativa de un cáncer de un paciente, la muestra representativa de un cáncer de un paciente puede comprender una muestra que contiene ADN tumoral.

45 En cualquier realización donde se mencione una muestra representativa de un cáncer de un paciente, la muestra representativa de un cáncer de un paciente puede comprender una muestra que contiene ADN libre circulante tumoral.

50 En una realización [A] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

En una realización [B] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [A], donde la mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195 es una sustitución de aminoácidos.

55 En una realización [C] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [A] o la realización [B], donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET V1092I, MET H1094L o MET L1195F.

60 En una realización [D] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [C], donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET V1092I.

En una realización [E] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [C], donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET H1094L.

65 En una realización [F] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [A], donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET L1195F.

- En una realización [G] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en una cualquiera de las realizaciones [A] a [F], donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer gástrico o carcinoma papilar de células renales.
- 5 En una realización [H] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [G], donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales.
- 10 En una realización [I] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [H], donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales de Tipo II.
- 15 En una realización [J] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en una cualquiera de las realizaciones [A] a [I], donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, crizotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tivantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cabozantinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, foretinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, capmatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, onartuzumab, ficlatuzumab o rilotumumab.
- 20 En una realización [K] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [J], donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En una realización [L] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en una cualquiera de las realizaciones [A] a [K], donde el tratamiento de cáncer comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.
- 30 En una realización [M] se proporciona un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se describe en la realización [A], donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales de Tipo II que se caracteriza por una mutación MET V1092I, MET H1094L o MET L1195F y el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.
- 35 En una realización [N] se proporciona un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.
- 40 En una realización [O] se proporciona un método de la realización [N], que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET V1092I, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET V1092I, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.
- 45 En una realización [P] se proporciona el método de la realización [N], que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET H1 094L, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET H1094L, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.
- 50 En una realización [Q] se proporciona el método de la realización [N], que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET L1195F, donde si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con un inhibidor de c-Met.
- 55 En la realización [R] se proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones [N] a [Q], donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales.
- 60 En la realización [S] se proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones [N] a [R], donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 En la realización [T] se proporciona el uso de un inhibidor de c-Met en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.
- En la realización [U] se proporciona un método para tratar cáncer en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende las etapas de:

a) solicitar una prueba cuyos resultados puedan determinar si el cáncer del paciente está caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195; y

b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de c-Met al paciente si el cáncer del paciente se encuentra estar caracterizado por una mutación MET 1092, MET 1094 o MET 1195.

En la realización [V] se proporciona el método de la realización [U], donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales.

En la realización [W] se proporciona el método de la realización [U] o la realización [V], donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de c-Met es savolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1195.

EJEMPLOS

Las siguientes pruebas soportan las realizaciones descritas en el presente documento: a) fosforilación del receptor MET tirosina quinasa y efecto de mutaciones puntuales en la sensibilidad a la inhibición de MET con savolitinib; b) determinación de la respuesta a dosis de MET TS y mutantes puntuales MET a savolitinib y otros inhibidores MET; c) capacidad de transformación de líneas celulares estables Ba/F3 MET TS, MET mutante o parental; d) respuesta del tumor del paciente de PRCC mutante MET L1195F. Durante la descripción de las pruebas, generalmente:

i. El valor de CI_{50} es la concentración del compuesto de prueba que inhibe el 50 % de la actividad biológica.

ii. Las abreviaturas usadas se explican en el texto principal o en el siguiente párrafo, o serán de otra manera bien conocidas por el lector experto. aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activada; BCA = ácido bicinchonico; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; CTCAE = criterios de terminología común para eventos adversos; DBP = presión sanguínea diastólica; DoR = duración de la respuesta; DVT = trombosis de venas profundas; ECOG = Grupo de Oncología Cooperativa del Este; ECG = electrocardiograma; FBS = Suero bovino fetal; h = Hora u horas; GFR = tasa de filtración glomerular; HEK = línea celular de riñón embrionario humano; IL-3 = interleucina-3; LDS = Solución de tinte de carga; LMWH = heparina de bajo peso molecular; NGS = secuenciación de última generación; NYHA = asociación del corazón de Nueva York; ORR = tasa de respuesta global; OS = supervivencia global; PD = enfermedad progresiva; PBS = solución salina tamponada con fosfato; PFS = supervivencia sin progresión; PK = farmacocinética; PO = por boca; QD = una vez al día; RFP = proteína fluorescente roja; SC = subcutáneamente; SBP = presión sanguínea sistólica; TBST = solución salina tamponada con tris - tween 20; ULN = límite superior del normal; WB =Transferencia Western.

Prueba a): Fosforilación del receptor MET tirosina quinasa y efecto de mutaciones puntuales en la sensibilidad a la inhibición de MET con savolitinib

Las transfecciones transitorias en células HEK293T de MET TS y mutantes específicos con sustituciones de aminoácidos se investigaron por su capacidad para activar la MET quinasa usando análisis WB de MET WB y activación de la ruta posterior con análisis WB de pERK1/2. MET TS y todos los mutantes MET se están activando cuando se sobre-expresan transitoriamente como se demuestra por la condición tratada con DMSO y la detección de MET fosforilada (Y1234/Y1235). El mutante MET novedoso L1195F puede activar MET y ERK1/2 y es sensible a la inhibición de savolitinib en un grado similar a MET TS. Los mutantes MET novedosos V1092I y H1094L también se activan por sobre-expresión y dan lugar a activación de la ruta ERK posterior. Por el contrario, M1250T, un mutante MET activante robusto conocido, solo se inhibe parcialmente a 100 nM e Y1230H es completamente resistente a savolitinib. Los resultados de esta prueba se muestran en la Figura 1 y demuestran que MET L1195F, V1092I y H1094L son mutantes activantes de MET y que la señalización de ERK1/2 posterior puede inhibirse con el tratamiento de savolitinib.

Prueba b): Determinación de la respuesta a dosis de MET TS y mutantes puntuales MET a savolitinib y otros inhibidores de MET

Las células HEK293T transfectadas transitoriamente con construcciones MET TS y MET mutante como se indicó se trataron con savolitinib, INC280 o crizotinib a dosis indicadas (intervalo de 2,7 nM a 6,0 μ M) durante 2,5 h para detectar el grado de inhibición de fosfo-MET. Los resultados se muestran en las Figuras 2- 7 y la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: CI_{50} de viabilidad y CI_{50} pMET para una selección representativa de inhibidores de c-Met

	Línea celular	Savolitinib	INC280	Crizotinib
CI_{50} de viabilidad (μM)	EBC1	0,002	0,002	0,019
CI_{50} pMET (μM)	EBC1	0,002	0,003	0,039
	HEK 293T MET TS	0,013	0,011	0,147
	HEK 293T MET L1195F*	0,006	0,006	0,092
	HEK 293T MET M1250T	0,035	0,025	0,205
	HEK 293T MET V1092I	0,012	0,017	0,139
	HEK 293T MET Y1230H	N/D	N/D	0,797
	HEK 293T MET H1094L	0,004	0,004	0,039

En la Tabla 1, la CI_{50} indica la sensibilidad de cada MET TS y proteína mutante hacia la inhibición con el inhibidor de c-Met relevante. Savolitinib tiene una CI_{50} de 13 nM contra la proteína MET TS y 6 nM contra el mutante MET activante conocido M1250T CI_{50} . Como tal savolitinib tiene valores de CI_{50} comparables hacia ambas proteínas. De forma similar, las células que expresan transitoriamente MET L1195F tienen una CI_{50} savolitinib de 35 nM indicando también que este mutante MET puede inhibirse con savolitinib en un grado similar al de para MET TS y el mutante M1250T activante conocido. La expresión transitoria de MET V1092I y H1094L demuestra que estas proteínas mutantes se fosforilan y que esta fosforilación puede inhibirse con un inhibidor MET, de tal manera que la CI_{50} de savolitinib es 12 nM y 4 nM respectivamente. Por el contrario, el mutante MET Y1230H no es sensible a la inhibición por savolitinib ya que no se pudo determinar una CI_{50} debido a la incapacidad de inhibir al menos el 50 % de la señal fosfo-MET MSD. La señal fosfo-MET MSD está normalizada a una señal MET total.

Prueba c): Capacidad de transformación de líneas celulares Ba/F3 MET TS, MET mutante o parental

Las poblaciones de líneas celulares estables cuyo crecimiento es dependiente de IL-3 se evaluaron por su viabilidad relativa en presencia de IL-3 para establecer la propensión al crecimiento celular. La IL-3 se retiró para determinar la capacidad de transformación de cada construcción MET. Adicionalmente, las condiciones de tratamiento HGF demostraron la contribución completa al crecimiento celular dependiente de MET. Los resultados de esta prueba se muestran en la Figura 8.

Cuando las células Ba/F3 parentales que son dependientes de IL-3 para el crecimiento no respondían al tratamiento con vector o HGF, la sobreexpresión de MET TS tampoco confirió una ventaja de crecimiento de una manera independiente de IL-3. Por el contrario, las células MET M1250T crecen en ausencia de IL-3 como se esperaba y se demuestra que el mutante MET novedoso L1195F tiene la capacidad de conferir crecimiento en un grado similar a MET M1250T. Otros mutantes MET novedosos (MET V1092I y MET H1094L, pero no MET Y1230H) también tienen una capacidad relativamente mayor para conferir crecimiento celular independiente de IL-3.

Prueba d): Respuesta del tumor del paciente de PRCC mutante MET L1195F

Una mujer de 56 años se enroló en una prueba de fase II para evaluar la efectividad de savolitinib (AZD6094/HMPL-504) en pacientes con PRCC (NCT02127710) en septiembre de 2014. Se recogió una muestra diagnóstica de la paciente en

diciembre de 2012 durante resecciones de varias lesiones metastásicas a los ganglios linfáticos abdominales. Esta muestra de tumor de archivo se analizó por patología central demostrando PRCC de Tipo II de alto grado, muy mal diferenciado. La paciente comenzó el tratamiento con savolitinib el 2/9/14. Las terapias sistémicas anteriores incluyeron sunitinib y citocinas siendo la mejor respuesta enfermedad progresiva (PD) para ambas líneas anteriores de terapias. Los ciclos de savolitinib usados fueron 3 semanas.

La secuenciación (NGS) de la muestra de tumor diagnóstica (Foundation Medicine Inc, FMI) con una cobertura mediana de exón de 500x demostró la existencia de una mutación MET MET_c.3583C>T con una fracción de alelo del 24 %. La sustitución de aminoácidos de L1195F se localiza en el exón 18 dentro del dominio quinasa del receptor MET tirosina quinasa. Esto se informa por FMI como una variante de significancia desconocida. Este espécimen tumoral no albergó variación del número de copias del gen MET ni otras mutaciones MET y tampoco se co-produjo en el fondo de la ganancia del Cromosoma 7 que es una marca característica del PRCC y donde residen tanto el gen MET como el loci del gen de su ligando HGF. El número de copias del cromosoma 7 se detectó usando un análisis del número de copias de los 400 genes y 4200 SNP medidos en el ensayo de secuenciación FMI.

El sujeto 9203-002 tuvo enfermedad estable de acuerdo con los criterios RECIST 1.1. Sin embargo, la mejor respuesta tumoral de este sujeto producida a las 36 semanas de tratamiento de savolitinib fue el 29,7 % de disminución en la suma del diámetro más largo de 4 lesiones diana (Figura 9). La suma de las lesiones diana se indica con marcadores de datos en mm en el gráfico de araña.

Las siguientes técnicas experimentales generales se usaron durante las pruebas anteriores:

MET TS y clones mutantes

El gen sintético pLVXIP_MET_FLAG se ensambló a partir de oligonucleótidos sintéticos y/o productos de PCR. El fragmento se insertó en la estructura principal del vector pLVXIRES-Puro_P839 sitios de clonación BamHI / EcoRI. El ADN plasmídico se purificó a partir de bacterias transformadas y la concentración se determinó por espectroscopía UV. La construcción final se verificó por secuenciación. La congruencia (ABI) de secuencia dentro de los sitios de inserción fue el 100 %. Las mutaciones puntuales en la posición de aminoácidos indicada (NM_000245) M1250T, Y1230H, L1195F, H1094L y V1092I se generaron de la misma manera que MET TS (Invitrogen por Thermo Fischer Scientific).

Transfecciones transitorias y tratamientos inhibitorios

La línea celular de riñón embrionario humano (HEK293T) se transfectó transitoriamente con plásmidos como se indica en MET TS y clones mutantes de la sección de MyM anterior. Las células HEK293T se colocaron en placa de tal manera que fueran el 95 % confluentes el día de la transfección (1 placa para cada construcción vírica). La construcción MET (24 µg) y OptiMax (1,5 ml) se combinaron con Lipofectamine 2000 (60 µl por reacción, Invitrogen) en OptiMax (1,5 ml por reacción) para una Mezcla Maestra y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 1,5 ml de Mezcla Maestra a cada tubo que contenía una construcción para un volumen final de ~3 ml. Cada mezcla se pipeteó hacia arriba y hacia abajo para mezclar y se dejó asentar durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de plásmido (3 ml) se añadió suavemente a cada placa de 10 cm que contenía 12 ml de medio y la placa se incubó durante la noche. Después de 24 h, el medio se retiró y se tomaron etapas para pipetear suavemente las células 293T usando fuerzas de cizalla para recolocar en placa a 1:10 en la placa de dosificación deseada (6 pocillos o 96 pocillos), que se dejaron adherir durante la noche. Savolitinib (AZD6094) se diluyó en DMSO a concentraciones indicadas y se diluyó posteriormente en condiciones de cultivo celular durante 2,5 h de tratamiento. El medio se aspiró de las células y se reemplazó por medio de dosificación. Las placas resultantes se incubaron durante 2,5 h e inmediatamente se lisaron en tampón de lisis enfriado en hielo antes de almacenarse a -20 °C.

Preparación de lisado celular

El tampón de lisis (TBS + 1 % NP40) se suplementó con inhibidor de fosfatasa PhosSTOP y cócteles de Inhibidor de Proteasa Completo (Roche), 1 comprimido cada uno para cada 10 ml de tampón de lisis. La mezcla se mantuvo en frío. Las células se retiraron de los pocillos pipeteando medio de tampón de lisis (placa de 6 pocillos) hasta que se suspendieron células 293T semi-adherentes. Estas se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 min. El medio se aspiró y la suspensión celular se resuspendió en 100 µl de tampón de lisis en hielo. La suspensión se congeló/descongeló inmediatamente dos veces en hielo seco. Las muestras se centrifugaron después a -14000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se transfirió a un tubo nuevo (~85 µl) y se mantuvo en hielo o congelado a -20 °C hasta estar listo para su uso. Se realizó un ensayo BCA para determinar la concentración de proteína. Las muestras se normalizaron a 3,0 mg/ml en 90 µl usando tampón de lisis y se añadieron tampón de muestra LDS 30 µl y solución de agente reductor. La suspensión resultante se centrifugó a 1500 RPM durante 10 segundos, las muestras se calentaron a ebullición (Thermo Cycler-200), se centrifugaron de nuevo y se dejaron enfriar.

Transferencias Western

40 µg de proteínas de lisado de células enteras se separaron a través de electroforesis en gel usando SDS-PAGE al 10 % Bis-Tris MidiGel (LifeTech). Después de la electroforesis, las proteínas separadas se transfirieron a una membrana de

nitrocelulosa (LifeTech). Las membranas se bloquearon para evitar la unión no específica de anticuerpos con leche desnatada al 5 % en TBST. La membrana se incubó después con un anticuerpo primario elevado contra la proteína de interés y después un anticuerpo secundario posterior conjugado a HRP elevado contra el anticuerpo primario. Finalmente, la membrana se incubó con un sustrato detectable a través de 3 min de incubación de quimioluminiscencia mejorada (ECL, Thermo Fisher Scientific) a temperatura ambiente y se desarrolló con un sistema de formación de imagen (Fuji, ImageQuant LAS-4000).

Los anticuerpos usados incluyeron: MET (CST, 8198S, conejo), pMET (CST, 3077S, conejo), ERK 1/2 (CST, 4695S, conejo), pERK (CST, 4370S, conejo), anti-HRP conejo secundario conjugado (CST, 7074P2).

Ensayos de MSD fosfoproteína

Los lisados de células enteras se prepararon como anteriormente para su uso con el MULTI-SPOT Phospho(Tyr1349)/Total Met Assay (MesoScale Discovery, MSD). MSD proporciona una placa que se ha pre-recubierto con anticuerpos de captura para Met (Tyr1349) fosforilada y Met total en manchas espacialmente distintas. Se añadieron 150 µl de solución de bloqueo en cada pocillo. Se selló la placa con un sello adhesivo de placas y se incubó durante 1 h con agitación vigorosa (300-1000 rpm) a temperatura ambiente. Se lavó la placa 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado Tris. Se añadieron 25 µl de muestras por pocillo. Se selló la placa con un sello adhesivo de placas y se incubó durante 1 h con agitación vigorosa (300-1000 rpm) a temperatura ambiente. Se lavó la placa 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado Tris. Se añadieron 25 µl de solución de anticuerpo de detección a cada pocillo de la placa MSD - anti-Met total conjugado con un compuesto electroquimioluminiscente, marcador MSD SULFO-TAG. Se selló la placa con un sello adhesivo de placas y se incubó durante 1 h con agitación vigorosa (300-1000 rpm) a temperatura ambiente. Se lavó la placa 3 veces con 300 µl/pocillo de tampón de lavado Tris. Se añadieron 150 µl de IX Tampón de lectura T a cada pocillo de la placa MSD. Se cargó la placa en un formador de imagen MSD SECTOR® para el análisis. El formador de imagen SECTOR® aplica un voltaje a los electrodos de la placa que provoca que los marcadores unidos a la superficie del electrodo emitan luz. El instrumento mide la intensidad de luz emitida para proporcionar una medida cuantitativa de Met (Tyr1349) fosforilada y Met total presente en la muestra. El porcentaje de fosfo-Met puede calcularse usando MSD fosfo-Met y proteína Met total independiente con los ensayos de fosfoproteína MSD fosfo-/fosfoproteína múltiplex total.

Generación de línea celular estable

La línea celular pro B murina dependiente de IL-3, Ba/F3 se colocó en placa a una densidad de $5,2 \times 10^5$ células/ml en placas de 6 pocillo con construcciones víricas mutantes, polibreno a una concentración final de 8 µg/ml y se llenó a un volumen de 2 ml con medio completo (RPMI-1640 (Gibco), FBS al 10 %, L-glut al 1 %, IL-3 1 ng/ml). El cultivo en suspensión se selló con parafilm y se centrifugó durante 45 minutos a 1500-2000 rpm a 20 °C después se incubó durante la noche y se reemplazó por medio completo. A confluencia ($2,0 \times 10^6$ células/ml, 2-4 días después, el medio se reemplazó añadiendo presión selectiva donde el medio contiene una concentración final de Puromicina 0,5 µg/ml. Las células se mantuvieron en selectina con Puromicina durante 3 semanas. Las poblaciones celulares se separaron y un pocillo se procesó para verificar el clon infectado en la línea celular estable. El ADN se extrajo usando el kit Blood and Tissue de Qiagen y la concentración de ADN se verificó con NanoDrop. El ADN se amplificó por PCR usando Q5 Hot Start High Fidelity 2X Master Mix (New England BioLabs). Los productos de PCR se purificaron por electroforesis en un gel de agarosa al 1 % con bromuro de etidio. La banda del peso molecular correcto se cortó del gel y se purificó usando el Kit de Purificación Wizard SV Gel (Promega). La concentración de ADN se verificó con NanoDrop y se secuenciaron 10 nM de ADN purificado y 10 µM de cebadores para confirmar la línea celular estable de clones mutantes MET (Eton Bioscience). Las secuencias se confirmaron con Sequencer 5.4. Un grupo control negativo de células infectadas con polibreno y paquetes víricos sin construcción y un grupo control positivo de células se infectaron con polibreno y un virus de Proteína Fluorescente Roja (RFP).

Los cebadores de PCR usados incluyen MET sentido 143090519 y antisentido 143090520. Los cebadores de secuenciación usados incluyen F1 143090521, F2 143090522, F3 143090523, R1 143090524, R2 143090525, R3 143090526. Las secuencias para los cebadores usados para confirmar construcciones mutantes en la posición 1195, 1092 y 1094 se representan a continuación y en los listados de secuencia en el presente documento.

Cebadores de secuenciación Met:

F1	AGATACGACGCCCGGGTGC (SEQ ID NO: 3)
F2	AGAAAATCCACTGCGCCG (SEQ ID NO: 4)
F3	CGTGCAACAAGACAGG (SEQ ID NO: 5)

Cebadores de cadena no codificante:

R1	TCTGGTCATCAGCTCCCA (SEQ ID NO: 6)
R2	AGCAGGCTCAGCACGTTGG (SEQ ID NO: 7)
R3	AACTGGTCCTCGGGGAAGG (SEQ ID NO: 8)

Para las construcciones de mutante 1195 se usaron los cebadores F2 y R3. Para las construcciones de mutante 1092 se usaron los cebadores F1 y R2. Para las construcciones de mutante 1094 se usaron los cebadores F1 y R2.

Ensayos de transformación celular

Las células se trataron con medio completo (+IL-3, un factor de crecimiento dependiente de Ba/F3), medio sin IL-3 (-IL-3) y medio sin IL-3 pero que contiene el ligando para MET, HGF (-IL-3/+HGF). La viabilidad se midió con el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo® (Promega) y se tomó el recuento de células vivas el día 21 con Cellometer (Nexcelom). La línea parental Ba/F3 se ensayó como un control negativo. Todas las líneas estables MET se ensayaron por duplicado en un formato de 6 pocillos. Brevemente, las células se colocaron en placa a $1,0 \times 10^6$ células/ml, se cultivaron en condiciones indicadas con una cualquiera de 3 condiciones: + IL-3 (10 ng/ml), - IL-3, -IL-3/+HGF(100 ng/ml). Poner reactivo CellTiter-Glo® directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero el día 0 y 3 con un volumen 1:1 de reactivo CellTiter-Glo® a las células, agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, transferir 100 µl a una placa de fondo opaco blanco, grabar con un iluminómetro (Tcan). Las lecturas duplicadas se promedian en cada experimento (n=3).

Histología central tumoral

Una sección espesa de 5 µm del espécimen tumoral del archivo se usó para tinción con H&E y revisión de patología central (Labcorp). Dos patólogos leyeron la sección teñida para confirmar el diagnóstico de PRCC y asignar un subtipo histológico (Tipo 1 o Tipo 2). Si un patólogo no estaba seguro de su análisis un tercer patólogo externo con experiencia en patología PRCC leería el caso (Brigham and Woman's Hospital).

Secuenciación tumoral

Los métodos y materiales se describen en algún lugar (Frampton et al, Nature Biotechnology 2013). Brevemente, se llevó a cabo NGS dirigido de un panel de 400 genes (versión T7) después de la preparación de ADN y la construcción de biblioteca en el laboratorio Foundation Medicine Inc. CLIA. Las analíticas propietarias se usan para llamar variantes que resultan de la tubería de FMI. Los archivos BAM de secuenciación en bruto se re-analizaron por tuberías bioinformáticas AZ y se confirmaron los descubrimientos informados por FMI.

Prueba clínica de savolitinib

La respuesta tumoral de la paciente de PRCC mutante MET L1195F se determinó usando una prueba global de fase II de marca abierta, de un solo brazo, multicentro, para evaluar la efectividad de savolitinib (AZD6094 / HMPL-504) en pacientes con carcinoma papilar de células renales (PRCC) quienes no están en tratamiento o se han tratado previamente (identificador ClinicalTrials.gov: NCT02127710; dirección web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02127710>). La prueba clave y los detalles de dosificación que permitirían al equipo clínico experto replicar los resultados son como sigue:

Mediciones de resultado primario: Evaluar la actividad antitumoral de AZD6094 en pacientes con PRCC y en el subgrupo de pacientes MET positivos según se mide por la evaluación del investigador de la Tasa de Respuesta Global. La tasa de respuesta se define como el número (%) de sujetos con al menos una respuesta de visita de respuesta completa o parcial que se confirma al menos 4 semanas después.

Mediciones de resultado secundario: PFS, cambio en el tamaño del tumor de lesión diana desde el valor inicial, DoR y OS en pacientes con PRCC y en el subgrupo de pacientes MET positivos. La supervivencia sin progresión se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión de enfermedad objeto o muerte (por cualquier causa en ausencia de progresión) independientemente de si el sujeto se retira de terapia aleatorizada o recibe otra terapia anti-cáncer antes de la progresión.

Evaluar la seguridad y tolerabilidad de AZD 6094. Los perfiles de seguridad se evaluarán en términos de AE y datos de laboratorio, signos vitales y ECG que se recogerán para todos los pacientes.

PK de AZD6094 y metabolitos principales M2 y M3 para AUC, AUC(0-24), AUC(0-t), AUCss, C_{máx}, C_{ss} máx y C_{ss} mín (Marco de tiempo: ciclo 1 día 8 y 15, ciclo 2 día 1, ciclo 3, día 1, y ciclo 4, día 1). Caracterizar la PK de AZD6094 y los metabolitos principales M2 y M3 después de la administración en estado estacionario después de dosificación múltiple cuando se da por vía oral.

Evaluar el cambio en el tamaño del tumor de lesión diana desde el valor inicial. El cambio en la lesión diana es el cambio en porcentaje del valor inicial en el tamaño tumoral a las 12 semanas. Esto se basa en mediciones de lesión diana RECIST tomadas en el valor inicial y en la semana 12. Las lesiones diana son lesiones tumorales medibles.

Evaluar la duración de la respuesta de acuerdo con RECIST v1.1. La duración de la respuesta se define como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta documentada hasta la fecha de progresión documentada o cualquier causa de muerte. En el caso donde un sujeto no progrese después de la respuesta, la duración de la respuesta será la misma que el tiempo de censura de PFS.

Evaluar la duración de la supervivencia global de acuerdo con RECIST v1.1. Supervivencia global (OS) - La supervivencia global se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la muerte debida a cualquier causa.

5 *Parte experimental:* AZD6094 600 mg al día continuamente. Todos los pacientes que entran al estudio tomarán AZD6094 600 mg PO QD. El tratamiento se dará continuamente. Fármaco: AZD6094. AZD6094 es un inhibidor de c-Met quinasa de molécula pequeña potente y selectivo. Otro nombre: HMPL-504.

10 *Descripción detallada:* Este es un estudio de marca abierta, de un solo brazo, multicentro, global, de Fase II diseñado para evaluar la efectividad y la seguridad de AZD6094 en pacientes con PRCC quienes no han recibido tratamiento o se han tratado previamente.

15 Se usará una revisión de patología central independiente de muestras tumorales para confirmar el diagnóstico de PRCC de todos los pacientes que se apuntan. Sin embargo, se permitirá que los resultados de patología localmente disponibles que confirmen PRCC entren en el estudio temporalmente.

Todos los pacientes que entran al estudio tomarán AZD6094 600 mg PO QD. El tratamiento se dará continuamente.

20 *Elegibilidad:* Edades elegibles para el estudio: 18 años a 99 años (Adulto, Senior); Géneros elegibles para el estudio: Ambos; Se aceptan voluntarios sanos: No.

Criterios de inclusión: Provisión de consentimiento informado antes de cualquier procedimiento específico del estudio, muestreo y análisis.

25 Carcinoma papilar de células renales histológicamente confirmado, que está localmente avanzado o metastásico.

Disponibilidad de una muestra de tumor de archivo o una muestra de tumor reciente pre-tratamiento para la confirmación de PRCC por un laboratorio central y otro biomarcador.

30 No ha recibido tratamiento o ha fallado en tratamiento previo para PRCC. Los tratamientos previos pueden incluir: terapia dirigida (es decir, sunitinib, sorafenib, bevacizumab, pazopanib, temsirolimus y everolimus), inmunoterapia tradicional (es decir, interferón- α , Interleucina-2), quimioterapia o una combinación de quimioinmunoterapia.

35 Estado de rendimiento de ECOG de 0 o 1.

Al menos una lesión, no previamente irradiada, y no elegida para una biopsia si se realiza durante el periodo de detección que puede medirse de forma precisa en el valor inicial y que es adecuada para mediciones repetidas precisas.

40 Función hematológica adecuada definida como:

(ANC) $\geq 1500 \mu\text{L}$.

(Hgb) $\geq 9 \text{ g/dL}$.

45 Plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$.

Función hepática adecuada definida como:

50 ALT y AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Bilirrubina total $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.

Función renal adecuada definida como GFR $\geq 40 \text{ mL/min}$,

55 Parámetros de coagulación adecuados, definidos como relación de normalización internacional (INR) $< 1,5 \times \text{ULN}$ o aPTT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Pacientes con trombos tumorales conocidos o DVT son elegibles si son estables en LMWH durante ≥ 4 semanas.

60 Las mujeres deben usar medidas anticonceptivas adecuadas y no deben estar dando de mamar, y deben tener una prueba de embarazo negativa antes de empezar la dosificación si tienen posibilidad de estar embarazadas o deben tener evidencia de no tener posibilidad de estar embarazadas.

65 Los pacientes masculinos deben estar dispuestos a usar anticonceptivos de barrera, es decir, condones.

Capacidad de tragar y retener medicaciones orales.

- Esperanza de vida predicha ≥ 12 semanas.
- Edad al menos 18 años.
- 5 Estar dispuesto y capacidad de cumplir con los procedimientos del estudio y de seguimiento.
- Capacidad de entender la naturaleza de este estudio y dar consentimiento informado por escrito.
- 10 *Criterios de exclusión:* Quimioterapia, inmunoterapia, quimioinmunoterapia o agentes de investigación más recientes <21 días de la primera dosis de tratamiento de estudio. Terapia dirigida más reciente <14 días de la primera dosis de tratamiento de estudio.
- 15 Toxicidades sin resolver de cualquier terapia anterior mayores que CTCAE Grado 1 en el momento del inicio del tratamiento de estudio con excepción de alopecia.
- Tratamiento anterior o actual con un inhibidor de c-Met.
- 20 Inductores o inhibidores fuertes de CYP3A4, inhibidores fuertes de CYP1A2 o sustratos de CYP3A4 con un intervalo terapéutico estrecho dentro de 2 semanas antes de la primera dosis de tratamiento de estudio (3 semanas para St John's Wort).
- 25 Radioterapia de campo amplio (incluyendo radioisótopos terapéuticos tales como estroncio 89) administrada ≤ 28 días o radiación de campo limitado para paliación ≤ 7 días antes de empezar el fármaco de estudio o no se ha recuperado de efectos secundarios de tal terapia.
- Procedimientos quirúrgicos mayores ≤ 28 días de comienzo de fármaco de estudio o procedimientos quirúrgicos menores ≤ 7 días. No se requiere espera después de una colocación de port-a-cath.
- 30 Metástasis cerebral previamente no tratada.
- Metástasis leptomeningea actual o compresión de la médula espinal debido a enfermedad.
- Enfermedad hepática o pancreática aguda o crónica.
- 35 Diabetes mellitus sin controlar.
- Enfermedad gastrointestinal u otra afección que interferirá significativamente con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de la terapia oral.
- 40 Cualquiera de las siguientes enfermedades cardíacas actualmente o dentro de los últimos 6 meses:
- Angina de pecho inestable.
 - 45 Fallo cardíaco congestivo (NYHA \geq Grado 2).
 - Infarto de miocardio agudo.
 - Ictus o accidente isquémico transitorio.
- 50 Hipertensión inadecuadamente controlada (es decir, SBP >160 mmHg o DBP >100 mmHg) (pacientes con valores por encima de estos niveles deben tener su presión sanguínea controlada con medicación antes de empezar el tratamiento).
- Intervalo QT correcto de reposo medio (QTc) >470 ms obtenido de ECG por triplicado.
- 55 Cualquier anomalía clínicamente importante en el ritmo, conducción o morfología de ECG en reposo, por ejemplo, bloqueo de la rama del haz izquierdo completo, bloqueo del corazón de tercer grado, bloqueo del corazón de segundo grado, intervalo PR >250 ms.
- 60 Cualquier factor que aumente el riesgo de prolongación de Qtc o riesgo de eventos arrítmicos tales como insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, síndrome QT largo congénito o familiar o historia familiar de muerte súbita sin explicación por debajo de la edad de 40 años o cualquier medicación concomitante que se sabe que prolonga el intervalo QT.
- 65 Actualmente recibiendo tratamiento con dosis terapéuticas de warfarina sódica. Se permite LMWH.

Infección activa grave en el momento del tratamiento u otra afección médica subyacente grave que deterioraría la capacidad del paciente para recibir el tratamiento del protocolo.

Diagnóstico conocido del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o hepatitis C.

5

Presencia de otros cánceres activos o historia de tratamiento para cáncer invasivo ≤ 5 años. Son elegibles pacientes con cáncer de Fase I quienes hayan recibido tratamiento local definitivo al menos 3 años anteriormente y se consideran improbables de recurrir. Todos los pacientes con carcinoma *in-situ* previamente tratado (es decir, no invasivo) son elegibles, como lo son pacientes con historia de cáncer de piel distinto de melanoma.

10

Condiciones psicológicas, familiares, sociológicas o geográficas que no permiten el cumplimiento del protocolo.

Listado de secuencias

<110> AstraZeneca AB
 <120> Uso de Inhibidores de c-Met para Tratar Cánceres que Albergan Mutaciones MET
 5 <130> 200560-WO-PCT
 <160> 8
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 1390
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Met Lys Ala Pro Ala Val Leu Ala Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu Phe
 1 5 10 15

 Thr Leu Val Gln Arg Ser Asn Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Ala Lys
 20 25 30

 Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
 35 40 45

 Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Ile Leu His Glu His His Ile Phe Leu
 50 55 60

 Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys
 65 70 75 80

 Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro Val Leu Glu His Pro Asp Cys Phe
 85 90 95

 Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp
 100 105 110

 Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
 115 120 125

 Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
 130 135 140

 Val Phe Pro His Asn His Thr Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
 145 150 155 160

 Ile Phe Ser Pro Gln Ile Glu Glu Pro Ser Gln Cys Pro Asp Cys Val
 165 170 175

 Val Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val Leu Ser Ser Val Lys Asp Arg Phe
 180 185 190

ES 2 880 085 T3

Ile Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Phe Pro Asp
 195 200 205
 His Pro Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Lys Asp
 210 215 220
 Gly Phe Met Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu
 225 230 235 240
 Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Val His Ala Phe Glu Ser Asn
 245 250 255
 Asn Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Arg Glu Thr Leu Asp Ala Gln
 260 265 270
 Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Ile Asn Ser Gly Leu
 275 280 285
 His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys Arg
 290 295 300
 Lys Lys Arg Ser Thr Lys Lys Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala Ala
 305 310 315 320
 Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala Gln Leu Ala Arg Gln Ile Gly Ala Ser
 325 330 335
 Leu Asn Asp Asp Ile Leu Phe Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro Asp
 340 345 350
 Ser Ala Glu Pro Met Asp Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys
 355 360 365
 Tyr Val Asn Asp Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg
 370 375 380
 Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg
 385 390 395 400
 Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr
 405 410 415
 Arg Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly
 420 425 430
 Gln Phe Ser Glu Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Ile Lys Gly

ES 2 880 085 T3

435		440		445
Asp Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met Gln				
450		455		460
Val Val Val Ser Arg Ser Gly Pro Ser Thr Pro His Val Asn Phe Leu				
465		470		480
Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Thr Leu				
		485		490
				495
Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Ile Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys				
		500		510
Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Arg His Phe Gln Ser Cys Ser Gln				
		515		525
Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val Gln Cys Gly Trp Cys His Asp Lys				
		530		540
Cys Val Arg Ser Glu Glu Cys Leu Ser Gly Thr Trp Thr Gln Gln Ile				
545		550		560
Cys Leu Pro Ala Ile Tyr Lys Val Phe Pro Asn Ser Ala Pro Leu Glu				
		565		575
Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Cys Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg Arg				
		580		590
Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys Thr Arg Val Leu Leu Gly Asn Glu				
		595		605
Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu Ser Thr Met Asn Thr Leu Lys Cys				
		610		620
Thr Val Gly Pro Ala Met Asn Lys His Phe Asn Met Ser Ile Ile Ile				
625		630		640
Ser Asn Gly His Gly Thr Thr Gln Tyr Ser Thr Phe Ser Tyr Val Asp				
		645		655
Pro Val Ile Thr Ser Ile Ser Pro Lys Tyr Gly Pro Met Ala Gly Gly				
		660		670
Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Asn Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg				
		675		685

ES 2 880 085 T3

His Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asn
 690 695 700
 Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Ala Gln Thr Ile Ser Thr Glu Phe
 705 710 715 720
 Ala Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ile Phe
 725 730 735
 Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Val Tyr Glu Ile His Pro Thr Lys Ser
 740 745 750
 Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Gly Val Gly Lys Asn Leu Asn
 755 760 765
 Ser Val Ser Val Pro Arg Met Val Ile Asn Val His Glu Ala Gly Arg
 770 775 780
 Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile Cys
 785 790 795 800
 Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln Leu Asn Leu Gln Leu Pro Leu Lys
 805 810 815
 Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys Tyr Phe Asp
 820 825 830
 Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro Val
 835 840 845
 Met Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn Val Leu Glu Ile Lys Gly Asn Asp
 850 855 860
 Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly Glu Val Leu Lys Val Gly Asn Lys
 865 870 875 880
 Ser Cys Glu Asn Ile His Leu His Ser Glu Ala Val Leu Cys Thr Val
 885 890 895
 Pro Asn Asp Leu Leu Lys Leu Asn Ser Glu Leu Asn Ile Glu Trp Lys
 900 905 910
 Gln Ala Ile Ser Ser Thr Val Leu Gly Lys Val Ile Val Gln Pro Asp
 915 920 925
 Gln Asn Phe Thr Gly Leu Ile Ala Gly Val Val Ser Ile Ser Thr Ala
 930 935 940

ES 2 880 085 T3

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Phe Phe Leu Trp Leu Lys Lys Arg Lys Gln
 945 950 955 960
 Ile Lys Asp Leu Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val His
 965 970 975
 Thr Pro His Leu Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro Thr
 980 985 990
 Thr Glu Met Val Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe Pro
 995 1000 1005
 Glu Asp Gln Phe Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ser Cys Arg Gln
 1010 1015 1020
 Val Gln Tyr Pro Leu Thr Asp Met Ser Pro Ile Leu Thr Ser Gly
 1025 1030 1035
 Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile
 1040 1045 1050
 Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His
 1055 1060 1065
 Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile Val His Phe Asn Glu Val
 1070 1075 1080
 Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val Tyr His Gly Thr Leu Leu
 1085 1090 1095
 Asp Asn Asp Gly Lys Lys Ile His Cys Ala Val Lys Ser Leu Asn
 1100 1105 1110
 Arg Ile Thr Asp Ile Gly Glu Val Ser Gln Phe Leu Thr Glu Gly
 1115 1120 1125
 Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Leu Ser Leu Leu
 1130 1135 1140
 Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser Pro Leu Val Val Leu Pro
 1145 1150 1155
 Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu Thr
 1160 1165 1170
 His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln Val
 1175 1180 1185

ES 2 880 085 T3

Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg
1190 1195 1200

Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr Val
1205 1210 1215

Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys Glu
1220 1225 1230

Tyr Tyr Ser Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val Lys
1235 1240 1245

Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr Lys
1250 1255 1260

Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Met Thr
1265 1270 1275

Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile Thr
1280 1285 1290

Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr Cys
1295 1300 1305

Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met Leu Lys Cys Trp His Pro Lys
1310 1315 1320

Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu Leu Val Ser Arg Ile Ser
1325 1330 1335

Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr Val His Val Asn
1340 1345 1350

Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser Leu
1355 1360 1365

Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp Glu Val Asp Thr Arg Pro
1370 1375 1380

Ala Ser Phe Trp Glu Thr Ser
1385 1390

<210> 2

<211> 6656

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 2

ES 2 880 085 T3

gcaggtgacc cggagggccct cgccgcccgc ggcgccccga gcgctttgtg agcagatgcg	60
gagccgagtg gagggcgcg ggcagatgcg gggcgacagc tgacttgctg agaggaggcg	120
gggaggcgcg gagcgcgct gtggtccttg cgccgctgac ttctccactg gttcctgggc	180
accgaaagat aaacctctca taatgaaggc ccccgctgtg cttgcacctg gcatcctcgt	240
gctcctgttt accttggtgc agaggagcaa tggggagtgt aaagaggcac tagcaaagtc	300
cgagatgaat gtgaatatga agtatcagct tcccaacttc accgcgaaa caccatcca	360
gaatgtcatt ctacatgagc atcacatttt ccttggtgcc actaactaca tttatgtttt	420
aaatgaggaa gaccttcaga aggttgctga gtacaagact gggcctgtgc tggaacaccc	480
agattgtttc ccatgtcagg actgcagcag caaagccaat ttatcaggag gtgtttggaa	540
agataacatc aacatggctc tagttgtcga cacctactat gatgatcaac tcattagctg	600
tggcagcgtc aacagaggga cctgccagcg acatgtcttt cccacaatc atactgctga	660
catacagtcg gaggttcaact gcatattctc cccacagata gaagagccca gccagtgtcc	720
tgactgtgtg gtgagcgccc tgggagccaa agtcctttca tctgtaaagg accggttcat	780
caacttcttt gtaggcaata ccataaattc ttcttatttc ccagatcatc cattgcattc	840
gatatcagtg agaaggctaa aggaaacgaa agatggtttt atgtttttga cggaccagtc	900
ctacattgat gttttacctg agttcagaga ttcttacctt attaatgatg tccatgcctt	960
tgaagcaac aattttattt acttcttgac ggtccaaagg gaaactctag atgtcagac	1020
ttttcacaca agaataatca ggttctgttc cataaactct ggattgcatt cctacatgga	1080
aatgcctctg gagtgtattc tcacagaaaa gagaaaaag agatccacaa agaaggaagt	1140
gtttaatata cttcaggtcg cgtatgtcag caagcctggg gccagcttg ctagacaaat	1200
aggagccagc ctgaatgatg acattctttt cggggtgttc gcacaaagca agccagattc	1260
tgccgaacca atggatcgat ctgccatgtg tgcattccct atcaaatatg tcaacgactt	1320
cttcaacaag atcgtcaaca aaaacaatgt gagatgtctc cagcattttt acggacccaa	1380
tcatgagcac tgctttaata ggacacttct gagaaattca tcaggctgtg aagcgcgccg	1440
tgatgaatat cgaacagagt ttaccacagc tttgcagcgc gttgacttat tcatgggtca	1500
attcagcgaa gtcctcttaa catctatctc caccttcatt aaaggagacc tcaccatagc	1560
taatcttggg acatcagagg gtcgcttcat gcagggtgtg gtttctcgat caggaccatc	1620
aaccctcat gtgaattttc tcctggactc ccattccagt tctccagaag tgattgtgga	1680
gcatacatta aacaaaaatg gctacacact ggttatcact gggaagaaga tcacgaagat	1740
cccattgaat ggcttgggct gcagacattt ccagtcctgc agtcaatgcc tctctgcccc	1800
accctttggt cagtgtggct ggtgccacga caaatgtgtg cgatcggagg aatgcctgag	1860

ES 2 880 085 T3

cgggacatgg actcaacaga tctgtctgcc tgcaatctac aaggttttcc caaatagtgc	1920
accccttgaa ggagggacaa ggctgaccat atgtggctgg gactttggat ttcgaggaa	1980
taataaattt gatttaaaga aaactagagt tctccttga aatgagagct gcaccttgac	2040
tttaagtgag agcacgatga atacattgaa atgcacagtt ggtcctgcc tgaataagca	2100
tttcaatatg tccataatta tttcaaatgg ccacgggaca acacaatata gtacattctc	2160
ctatgtggat cctgtaataa caagtatttc gccgaaatac ggtcctatgg ctggtggcac	2220
tttacttact ttaactggaa attacctaaa cagtgggaat tctagacaca tttcaattgg	2280
tggaaaaaca tgtactttta aaagtgtgtc aaacagtatt ottgaatgtt ataccacagc	2340
ccaaaccatt tcaactgagt ttgctgttaa attgaaaatt gacttagcca accgagagac	2400
aagcatcttc agttaccgtg aagatcccat tgtctatgaa attcatccaa ccaaactctt	2460
tattagtggg gggagcacia taacagggtg tgggaaaaac ctgaattcag ttagtgtccc	2520
gagaatggtc ataatgtgc atgaagcagg aaggaaactt acagtggcat gtcaacatcg	2580
ctctaattca gagataatct gttgtaccac tccttcctg caacagctga atctgcaact	2640
ccccctgaaa accaaagcct ttttcatgtt agatgggac ctttccaaat actttgatct	2700
catttatgta cataatcctg tgtttaagcc ttttgaaaag ccagtgatga tctcaatggg	2760
caatgaaaat gtactggaaa ttaagggaaa tgatattgac cctgaagcag ttaaaggtga	2820
agtgttaaaa gttggaaata agagctgtga gaataacac ttacattctg aagccgtttt	2880
atgcacggtc cccaatgacc tgctgaaatt gaacagcag ctaaataatag agtggaagca	2940
agcaatttct tcaaccgtcc ttgaaaaagt aatagttcaa ccagatcaga atttcacagg	3000
attgattgct ggtgttgtct caatatcaac agcactgtta ttactacttg ggtttttcct	3060
gtggctgaaa aagagaaagc aaattaaaga tctgggcagt gaattagttc gctacgatgc	3120
aagagtacac actcctcatt tggataggct tgtaagtgcc cgaagtgtaa gccaactac	3180
agaaatggtt tcaaatgaat ctgtagacta ccgagctact tttccagaag atcagtttcc	3240
taattcatct cagaacggtt catgccgaca agtgcagtat cctctgacag acatgtcccc	3300
catcctaact agtggggact ctgatatac cagtccatta ctgcaaaata ctgtccacat	3360
tgacctcagt gctctaaatc cagagctggt ccaggcagtg cagcatgtag tgattgggcc	3420
cagtagcctg attgtgcatt tcaatgaagt cataggaaga gggcattttg gttgtgtata	3480
tcatgggact ttgttggaaca atgatggcaa gaaaattcac tgtgctgtga aatccttgaa	3540
cagaatcact gacataggag aagtttccca atttctgacc gagggaaatca tcatgaaaga	3600
ttttagtcac cccaatgtcc tctcgctcct gggaatctgc ctgcgaagtg aagggtctcc	3660
gctggtggtc ctaccataca tgaacatgg agatcttcga aatttcattc gaaatgagac	3720
tcataatcca actgtaaaag atcttattgg ctttggctct caagtagcca aaggcatgaa	3780

ES 2 880 085 T3

atatcttgca agcaaaaagt ttgtccacag agacttggct gcaagaaact gtatgctgga	3840
tgaaaaattc acagtcaagg ttgctgattt tggctctgcc agagacatgt atgataaaga	3900
atactatagt gtacacaaca aaacaggtgc aaagctgccg gtgaagtgga tggcttttga	3960
aagtctgcaa actcaaaagt ttaccaccaa gtcagatgtg tggctccttg gcgtgctcct	4020
ctgggagctg atgacaagag gagccccacc ttatcctgac gtaaaccacct ttgatataac	4080
tgtttacttg ttgcaaggga gaagactcct acaaccggaa tactgcccag accccttata	4140
tgaagtaatg ctaaaatgct ggcaccctaa agccgaaatg cgcccatcct tttctgaact	4200
ggtgtcccgg atatcagcga tcttctctac tttcattggg gagcactatg tccatgtgaa	4260
cgctacttat gtgaacgtaa aatgtgtcgc tccgtatcct tctctgttgt catcagaaga	4320
taacgctgat gatgaggtgg acacacgacc agcctccttc tgggagacat catagtgtca	4380
gtactatgtc aaagcaacag tccacacttt gtccaatggg tttttactg cctgaccttt	4440
aaaaggccat cgatattctt tgctcttgcc aaaattgcac tattatagga cttgtattgt	4500
tatttaaatt actggattct aagggaatttc ttatctgaca gagcatcaga accagaggct	4560
tggtoaccaca ggccacggac caatggcctg cagccgtgac aacactcctg tcatattgga	4620
gtccaaaact tgaattctgg gttgaatttt ttaaaaatca ggtaccactt gatttcatat	4680
gggaaattga agcaggaaat attgagggtc tcttgatcac agaaaactca gaagagatag	4740
taatgctcag gacaggagcg gcagccccag aacaggccac tcatttagaa ttctagtgtt	4800
tcaaaacact tttgtgtgtt gtatggtcaa taacattttt cattactgat ggtgtcattc	4860
accattagtg taaacattcc cttttaaatg tttgtttgtt ttttgagaca ggatctcact	4920
ctgttgccag ggctgtagtg cagtgggtgtg atcatagctc actgcaacct ccacctccca	4980
ggctcaagcc tcccgaatag ctgggactac aggcgcacac caccatcccc ggctaatttt	5040
tgtatTTTTT gtagagacgg ggttttgcca tgttgccaag gctggtttca aactcctgga	5100
ctcaagaaat ccaccacact cagcctccca aagtgttagg attacaggca tgagccactg	5160
cgcccagccc ttataaattt ttgtatagac attcctttgg ttggaagaat atttataggc	5220
aatacagtca aagtttcaaa atagcatcac acaaaacatg tttataaatg aacaggatgt	5280
aatgtacata gatgacatta agaaaatttg tatgaataa tttagtcatc atgaaatatt	5340
tagttgtcat ataaaaacc actgtttgag aatgatgcta ctctgatcta atgaatgtga	5400
acatgtagat gttttgtgtg ttttttttta aatgaaaact caaaataaga caagtaattt	5460
gttgataaat atttttaaag ataactcagc atgtttgtaa agcaggatac attttactaa	5520
aaggttcatt ggttccaatc acagctcata ggtagagcaa agaaagggtg gatggattga	5580
aaagattagc ctctgtctcg gtggcaggtt cccacctcgc aagcaattgg aaacaaaact	5640

ES 2 880 085 T3

	tttggggagt tttatattgc attaggggtgt gttttatgtt aagcaaaaaca tacttttagaa	5700
	acaaatgaaa aaggcaattg aaaatcccag ctatttcacc tagatggaat agccaccctg	5760
	agcagaactt tgtgatgctt cattctgtgg aattttgtgc ttgctactgt atagtgcacg	5820
	tggtgtaggt tactctaact ggttttgtcg acgtaaacat ttaaagtgtt atatttttta	5880
	taaaaatgtt tattttttaat gatatgagaa aaattttgtt aggccacaaa aacactgcac	5940
	tgtgaacatt ttagaaaagg tatgtcagac tgggattaat gacagcatga ttttcaatga	6000
	ctgtaaattg cgataaggaa atgtactgat tgccaatata cccaccctc attacatcat	6060
	caggacttga agccaagggt taaccagca agctacaaag aggggtgtgtc aactgaaac	6120
	tcaatagttg agtttggctg ttgttcagag aaaatgatta taactaaaag ctctctgata	6180
	gtgcagagac ttaccagaag acacaaggaa ttgtactgaa gagctattac aatccaaata	6240
	ttgccgtttc ataaatgtaa taagtaatac taattcacag agtattgtaa atggtggatg	6300
	acaaaagaaa atctgctctg tggaaagaaa gaactgtctc taccagggtc aagagcatga	6360
	acgcatcaat agaaagaact cggggaaaca tcccatcaac aggactacac acttgtatat	6420
	acattcttga gaacactgca atgtgaaaat cacgtttgct atttataaac ttgtccttag	6480
	attaatgtgt ctggacagat tgtgggagta agtgattctt ctaagaatta gatacttgct	6540
	actgcctata cctgcagctg aactgaatgg tacttcgtat gttaatagtt gttctgataa	6600
	atcatgcaat taaagtaaag tgatgcaaca tcttgtaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa	6656
	<210> 3	
	<211> 19	
	<212> ADN	
5	<213> Homo sapiens	
	<400> 3	
	agatacgacg cccgggtgc 19	
	<210> 4	
	<211> 18	
10	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 4	
	agaaaatcca ctgcgccg 18	
	<210> 5	
15	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 5	
	cgtgcacaac aagacagg 18	
20	<210> 6	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 6	
25	tctggtcatc agctccca 18	
	<210> 7	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
30	<400> 7	
	agcaggctca gcacgttgg 19	
	<210> 8	

<211> 19

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 8

5 aactggtcct cggggaagg 19

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1195 y donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se reivindica en la reivindicación 1, donde la mutación MET 1195 es una sustitución de aminoácidos.
3. Un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se reivindica en la reivindicación 2, donde el cáncer se caracteriza por una mutación MET L1195F.
4. Un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer gástrico o carcinoma papilar de células renales.
5. Un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se reivindica en la reivindicación 4, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales.
6. Un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se reivindica en la reivindicación 5, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales de Tipo II.
7. Un inhibidor de c-Met para su uso en el tratamiento de cáncer como se reivindica en la reivindicación 1, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales de Tipo II que se caracteriza por una mutación MET L1195F y el savolitinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una composición farmacéutica que comprende 600 mg de savolitinib en su forma de base libre, dosificado una vez al día.
8. Un método para detectar pacientes de cáncer para establecer su adecuabilidad para el tratamiento con un inhibidor de c-Met, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET 1195, donde si se encuentra que el cáncer del paciente está caracterizado por una mutación MET 1195, el paciente es adecuado para el tratamiento con el inhibidor de c-Met y donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El método reivindicado en la reivindicación 8, que comprende analizar una muestra representativa de un cáncer de un paciente *in vitro* para determinar si el cáncer se caracteriza por una mutación MET L1195F, donde si se encuentra que el cáncer del paciente está caracterizado por una mutación MET L1195F, el paciente es adecuado para el tratamiento con el inhibidor de c-Met y donde el inhibidor de c-Met es savolitinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El método reivindicado en una cualquiera de las realizaciones 8 o 9, donde el cáncer es carcinoma papilar de células renales.

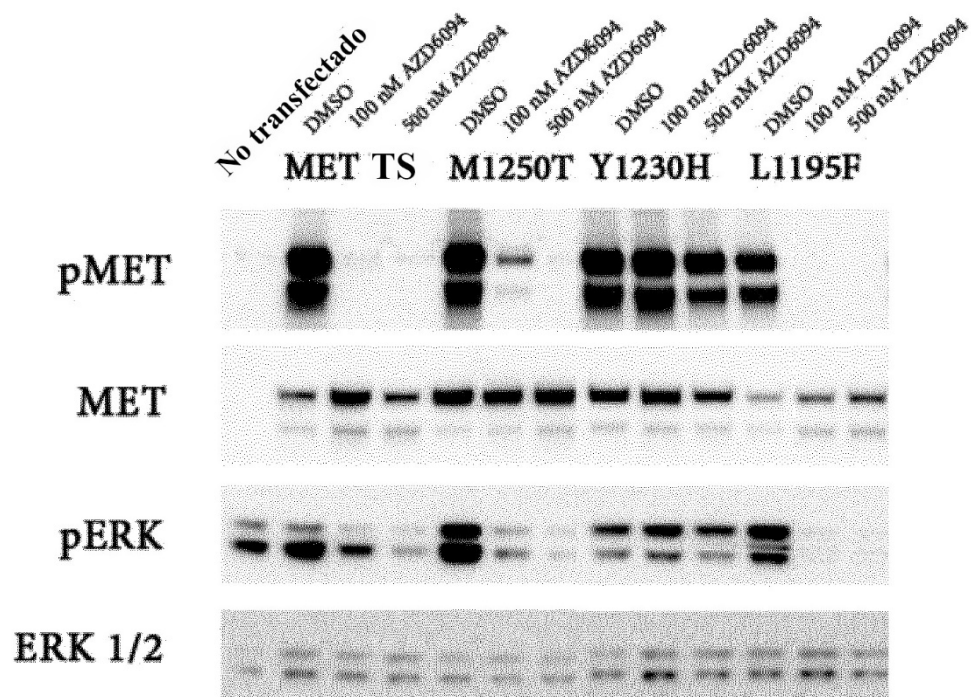


Figura 1

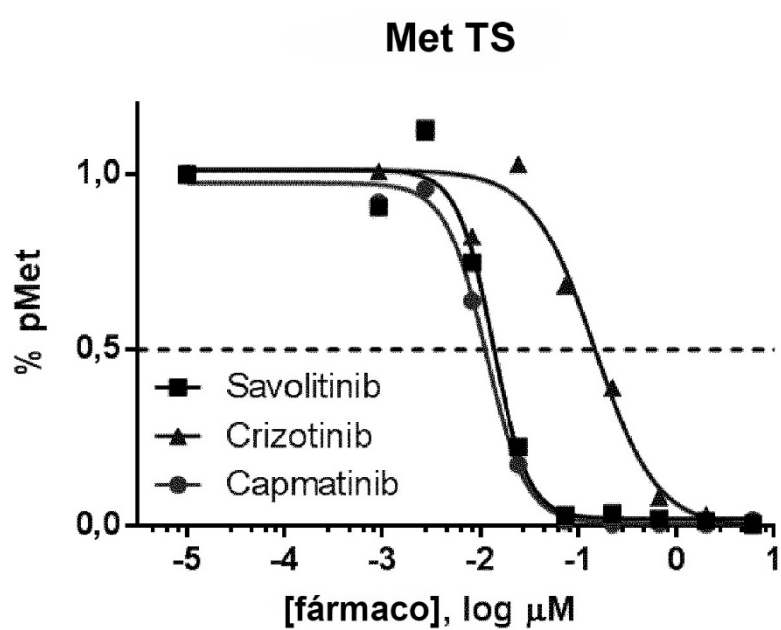


Figura 2

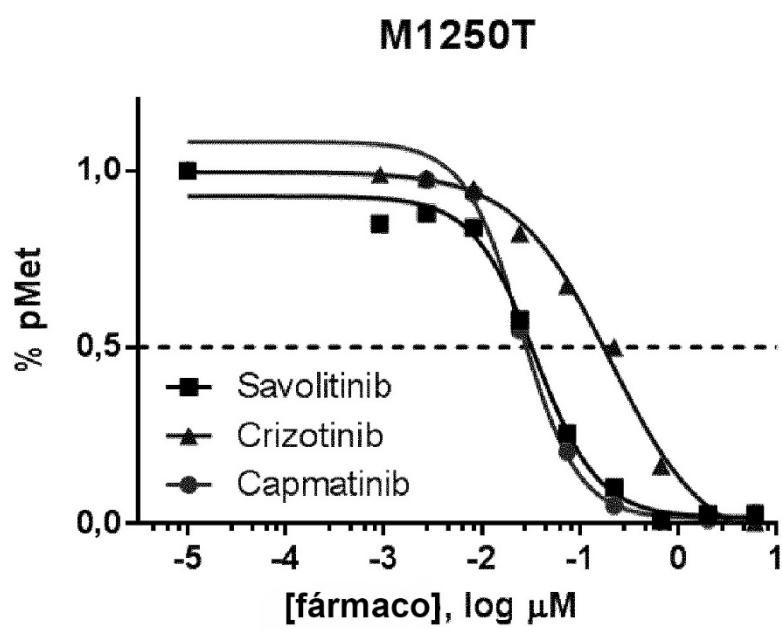


Figura 3

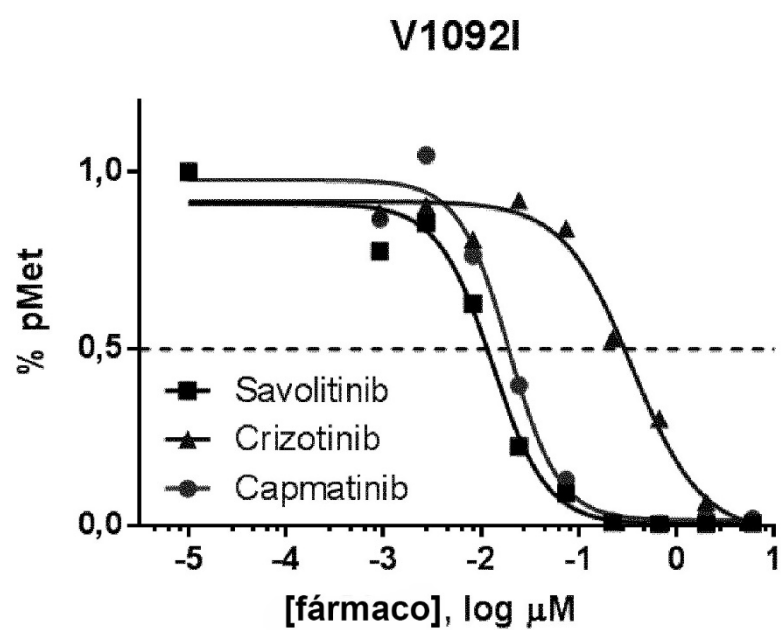


Figura 4

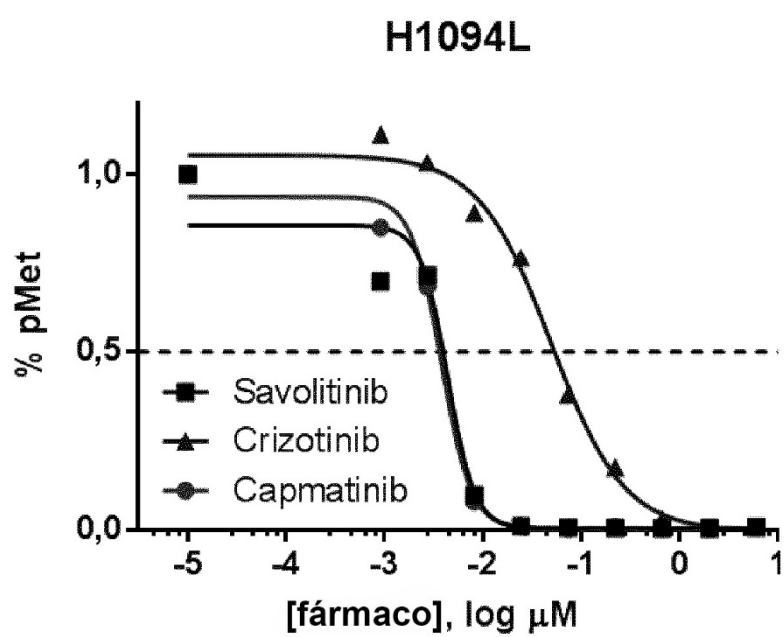


Figura 5

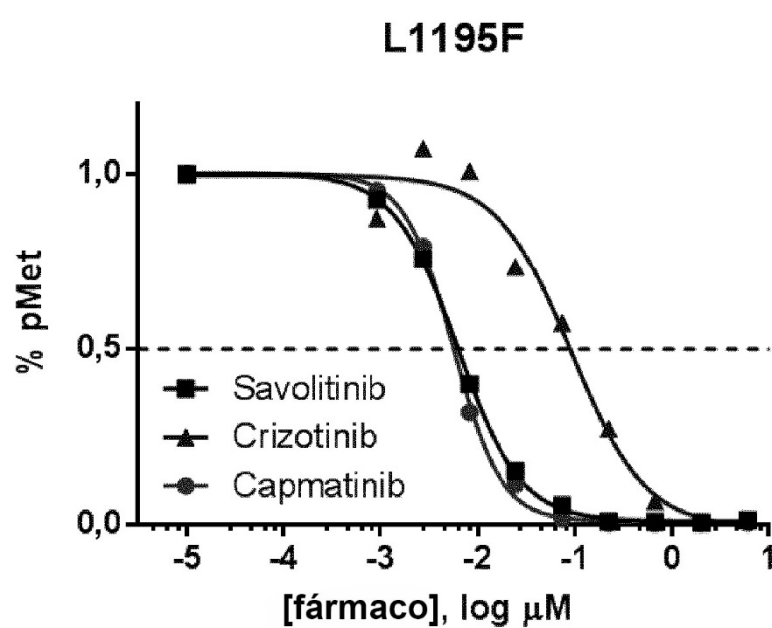


Figura 6

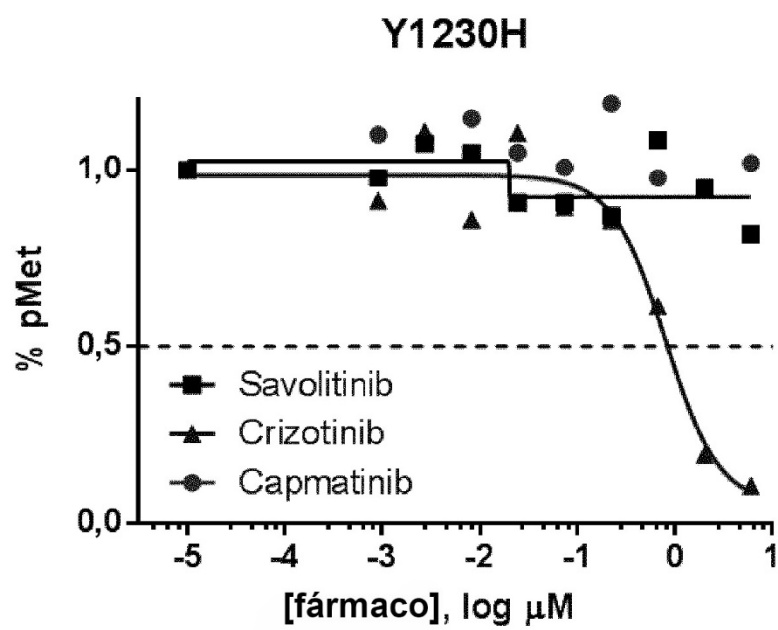


Figura 7

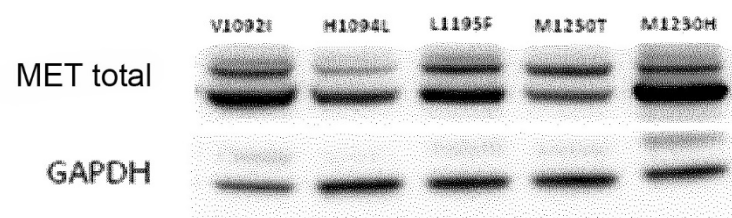


Figura 8

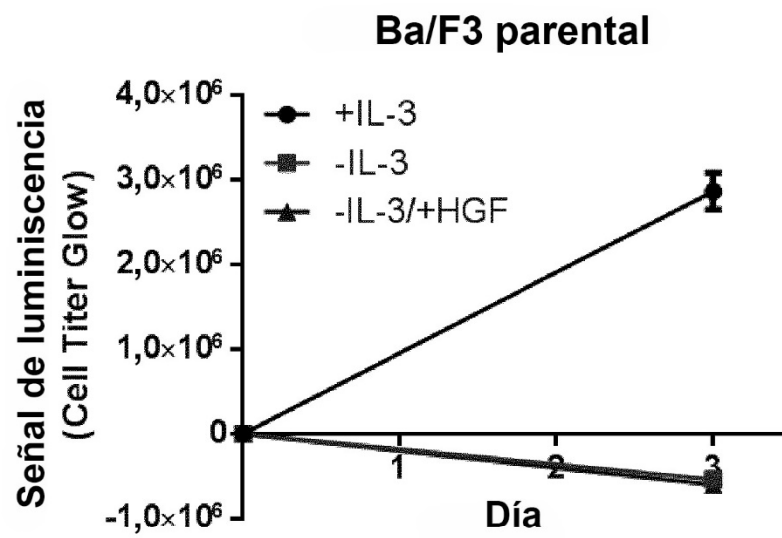


Figura 9

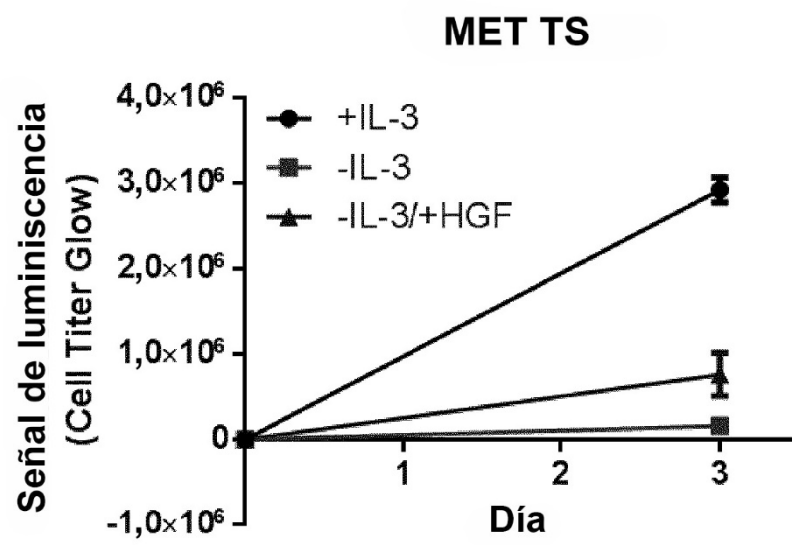


Figura 10

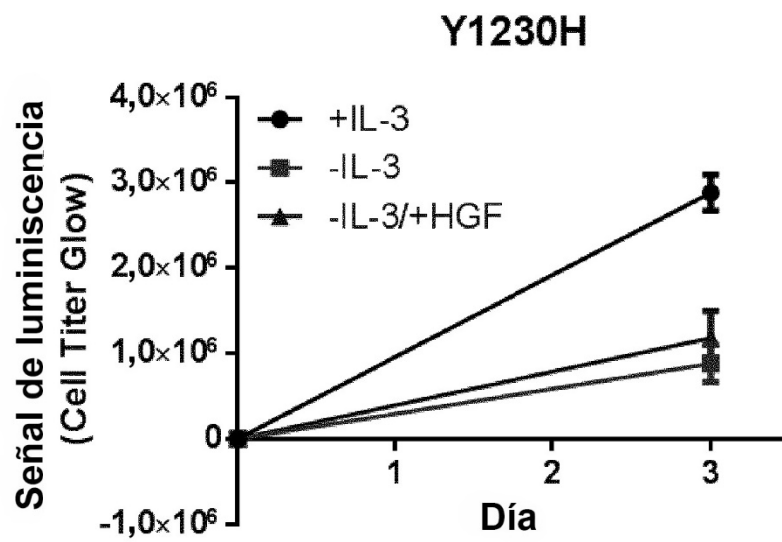


Figura 11

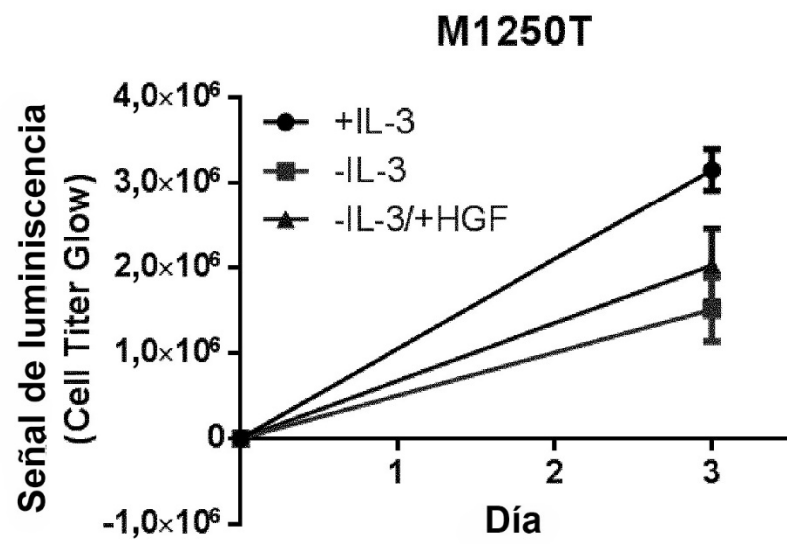


Figura 12

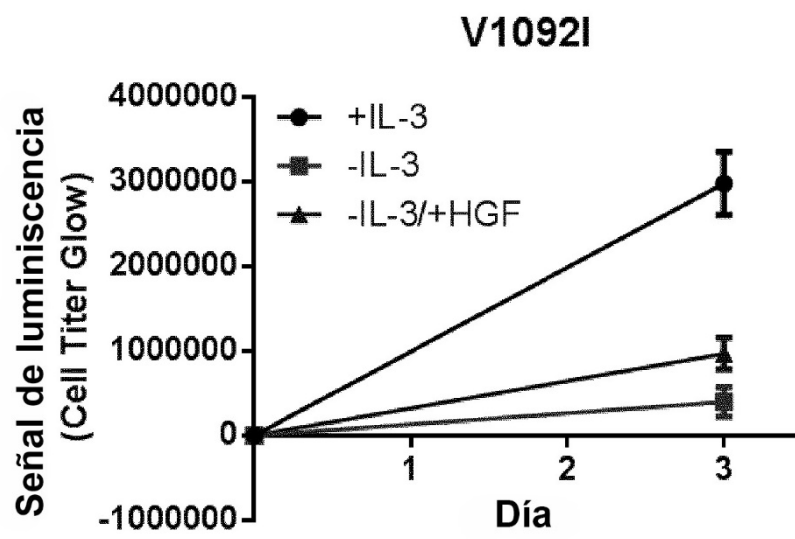


Figura 13

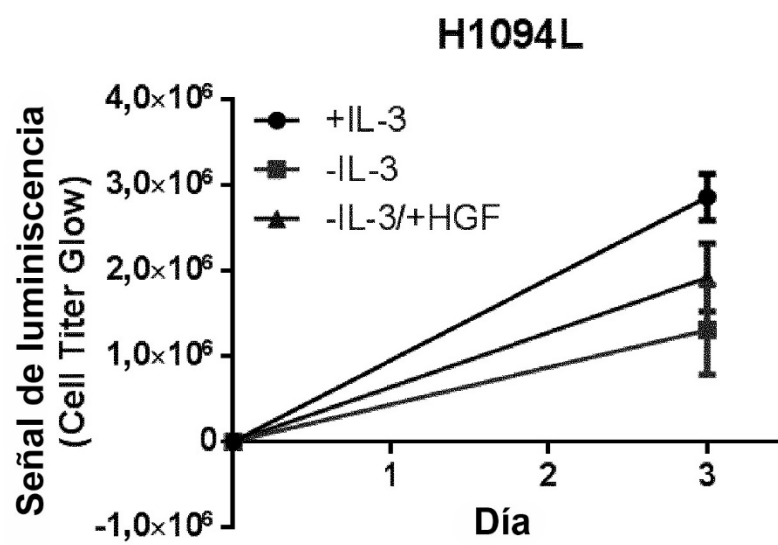


Figura 14

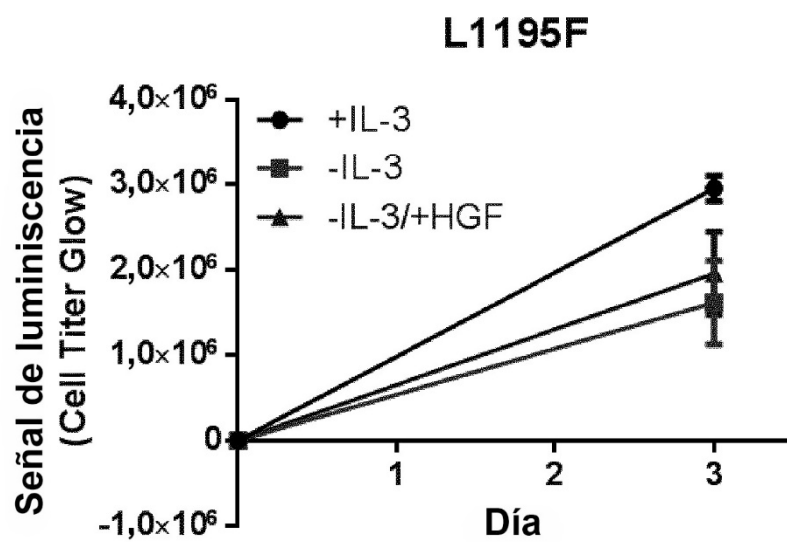
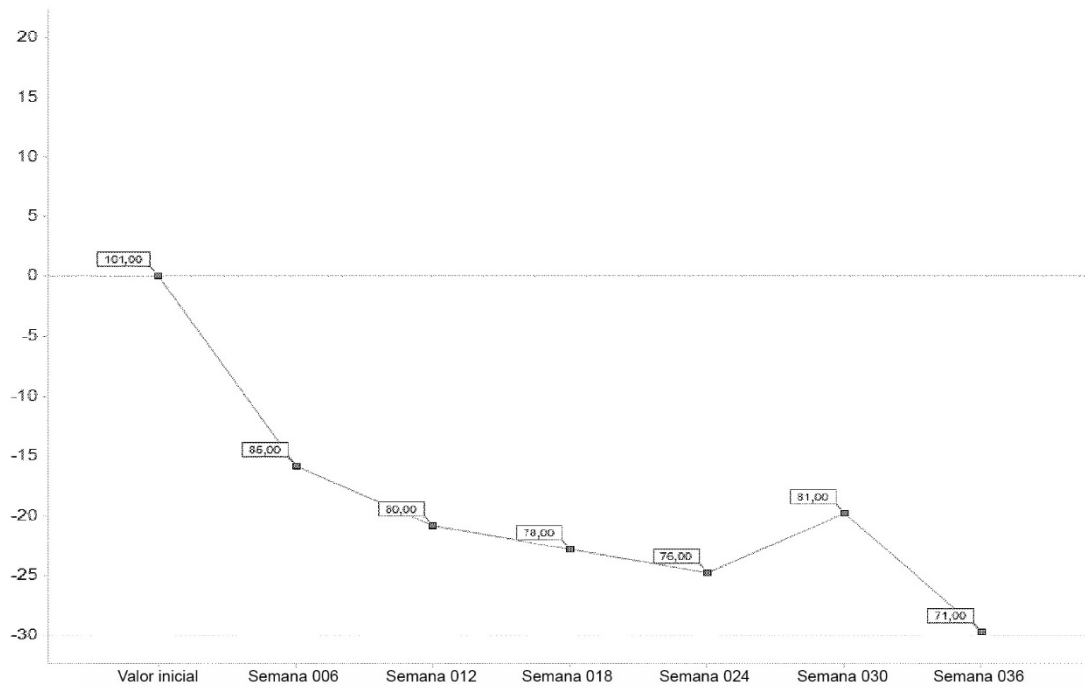


Figura 15

Cambio desde el valor inicial (%) de la suma de lesiones diana



Semana de evaluación RECIST en savolitinib

Figura 16