

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 864 150**

⑮ Int. Cl.:
A61K 47/68 (2007.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2017 E 19197371 (8)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2020 EP 3626273**

⑭ Título: **Conjugados de fármacos con anticuerpos anti-cMet y métodos para su uso**

⑩ Prioridad:

17.05.2016 US 201662337796 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.10.2021

⑬ Titular/es:

**ABBVIE BIOTHERAPEUTICS INC. (50.0%)
1500 Seaport Boulevard
Redwood City, CA 94063, US y
ABBVIE INC. (50.0%)**

⑭ Inventor/es:

**REILLY, EDWARD B;
NAUMOVSKI, LOUIE;
ALLAN, CHRISTIAN B.;
WANG, JIEYI;
ANDERSON, MARK G. y
AFAR, DANIEL E.**

⑭ Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 864 150 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

Conjugados de fármacos con anticuerpos anti-cMet y métodos para su uso

5 1. Campo

10 Esta solicitud se refiere, entre otras cosas, a conjugados de fármacos con anticuerpos ("ADC") anti-cMet, composiciones que incluyen los ADC, métodos para fabricar los ADC, métodos para seleccionar poblaciones específicas de pacientes para el tratamiento del cáncer con un ADC anti-cMet y métodos de usar los ADC para tratar el cáncer.

2. Antecedentes

15 Las proteínas quinasas oncogénicas tal como cMet representan una clase de dianas biológicamente importantes para la intervención contra el cáncer. El cMet, un receptor de tirosina quinasa bien caracterizado codificado por el protooncogén MET, es el receptor de la superficie celular para el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF; Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C y otros. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Can.* 2012; 12:89-103). La sobreexpresión de cMet ocurre en aproximadamente 30 % - 50 % de los tumores sólidos, que incluyen el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el cáncer colorrectal (CRC) y el cáncer gastroesofágico avanzado (AGEC) (Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, y otros. Randomized Phase II trial of onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):41054114; Resnick MB, Routhier J, Konkin T y otros. Epidermal growth factor receptor, cMET, B-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. *Clin Can Res.* 2004; 10:3069-3075; Lee HE, Kim MA, Lee HS, y otros. MET in gastric carcinomas: comparison between protein express and gene copy number and impact on outcome. *Br J Can.* 2012; 107(2):325-333).

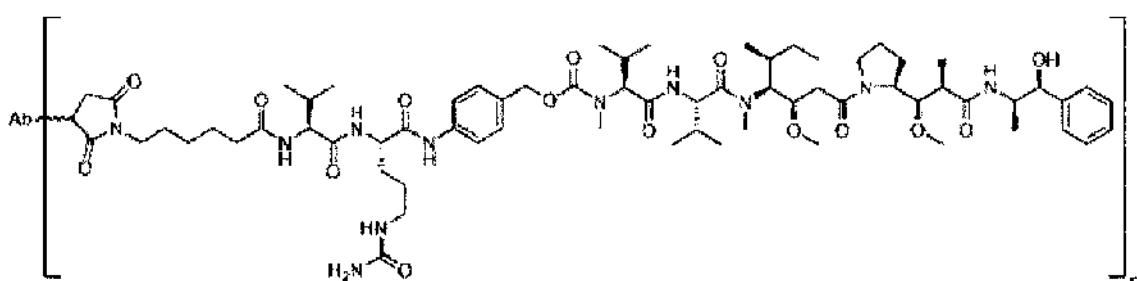
20

25

La sobreexpresión de cMet se ha asociado con un mal resultado del paciente. Por lo tanto, aún existe la necesidad de terapéuticas del cáncer que se dirijan a los cánceres de tumores sólidos caracterizados por la sobreexpresión de cMet.

30

La invención proporciona un conjugado de fármaco con anticuerpo ("ADC") anti-cMet, en donde el conjugado de



en donde Ab es un anticuerpo anti-cMet que comprende una cadena VH que comprende tres CDR, denominadas VH CDR #1 (SEQ ID NO: 112), VH CDR #2 (SEQ ID NO: 113) y VH CDR #3 (SEQ ID NO: 114); una cadena VL que comprende tres CDR, denominadas VL CDR #1 (SEQ ID NO: 115), VL CDR #2 (SEQ ID NO: 116) y VL CDR #3 (SEQ ID NO: 117); y en donde n tiene un valor que varía de 2 a 4.

55 Las terapias descritas en la presente descripción se dirigen a cánceres de tumores sólidos en los que cMet se sobreexpresa en al menos el 10 % de la población de pacientes que tienen el cáncer. El cMet (factor de transición epitelio-mesenquimal celular) es un receptor de tirosina quinasa de la superficie celular que transduce señales de la matriz extracelular al citoplasma al unirse al ligando del factor de crecimiento de hepatocitos/HGF. Este receptor de la superficie celular se expresa en las células epiteliales de muchos órganos, que incluyen el hígado, el páncreas, la próstata, los riñones, los músculos y la médula ósea, tanto durante la embriogénesis como en la edad adulta. El cMet regula muchos procesos fisiológicos, que incluyen la proliferación y supervivencia celular, la migración y la dispersión (repulsión célula-célula), la morfogénesis de los tejidos, la regeneración de los órganos y la remodelación de los tejidos. En el cáncer y otros procesos patológicos, el cMet a menudo se activa de manera aberrante mediante mutación, amplificación o sobreexpresión de proteínas.

60

65 Los cánceres de tumores sólidos en los que cMet se sobreexpresa en al menos 10 % de la población de pacientes incluyen cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de ovario, mama, próstata, cuello uterino y esófago. Los datos presentados en la presente descripción demuestran, por primera vez, que los conjugados de fármacos con anticuerpos ("ADC") que se dirigen

específicamente a la sobreexpresión de cMet han demostrado actividad antitumoral en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los datos que demuestran la eficacia antitumoral *in vivo* de los ADC anti-cMet administrados como monoterapia o combinación se proporcionan en los ejemplos 10-14 y 16, y las figuras 8-12 y 14-18.

5 La sobreexpresión de cMet puede definirse mediante una puntuación H de inmunohistoquímica (IHC) mayor o igual a 150 cuando se mide de acuerdo con el ensayo del ejemplo 17. Brevemente, el protocolo de tinción IHC para la sobreexpresión de cMet se ha desarrollado mediante el uso del estuche Ventana cMet CONFIRM (SP44). Las muestras de tejido se tiñen con el anticuerpo Ventana y después se evalúan mediante determinación de los 10 porcentajes de tinción de células de tejidos diana a diversos niveles de intensidad de bajo a alto. La figura 20 representa puntuaciones H representativas mediante el uso del ensayo descrito en el ejemplo 17.

15 Alternativamente, el tejido tumoral que sobreexpresa cMet mediante el uso de una puntuación IHC de 0 a 3+ como se describe en el ejemplo 17. Las figuras 19 y 21 representan puntuaciones representativas de IHC mediante el uso del ensayo descrito en el ejemplo 17.

20 Los ADC anti-cMet pueden administrarse como agentes terapéuticos únicos (monoterapia) o de forma complementaria con, o, a otros tratamientos anticancerígenos y/o agentes terapéuticos, típicamente pero no necesariamente, aquellos usados para tratar el tipo de cáncer del que se trata. De hecho, los datos presentados en la presente descripción demuestran que los tumores que muestran resistencia a otras quimioterapias dirigidas o no dirigidas retienen la sensibilidad a los ADC anti-cMet (véase, por ejemplo, el ejemplo 14 y las figuras 12A-C). Por consiguiente, los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción proporcionan beneficios significativos sobre los 25 enfoques actuales dirigidos y no dirigidos hacia el tratamiento de cánceres de tumores sólidos que sobreexpresan cMet. Las terapias complementarias y/o los agentes terapéuticos se usarán, típicamente, a su dosis, vía de administración y frecuencia de administración aprobadas, pero pueden usarse a dosis más bajas y/o con menos frecuencia. Cuando se administra en monoterapia, el ADC anti-cMet típicamente se administrará en un programa que proporciona un beneficio terapéutico. Se contempla que los ADC anti-cMet administrados una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco 30 semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada siete semanas o una vez cada ocho semanas proporcionarán beneficio terapéutico, aunque la administración más o menos frecuente puede ser beneficiosa. Cuando se administra de forma complementaria a o con otra terapia y/o agente, el ADC anti-cMet puede administrarse antes, después o simultáneamente con la otra terapia o agente.

35 Los ADC anti-cMet pueden administrarse a través de una variedad de vías o modos de administración, que incluyen, pero no se limitan a, infusión y/o inyección intravenosa e inyección subcutánea. La cantidad administrada dependerá de la vía de administración, el programa de dosificación, el tipo de cáncer que se trata, la etapa del cáncer que se trata y otros parámetros tales como la edad y el peso del paciente, así como es bien conocido en la técnica. Los 40 programas de dosificación ilustrativos específicos que se espera proporcionen un beneficio terapéutico se proporcionan en la Descripción Detallada. Generalmente, se espera que una cantidad de ADC anti-cMet en el intervalo de aproximadamente 0,005 a 15 mg/kg cuando se administra por vía intravenosa semanalmente desde una vez a la semana hasta e incluido, una vez cada ocho semanas, proporcione un beneficio terapéutico.

45 Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación proporciona los ADC que se unen específicamente a cMet ("ADC anti-cMet"). Los ADC anti-cMet comprenden agentes citotóxicos y/o citostáticos unidos mediante conectores a una porción de unión al antígeno que se une específicamente a cMet. Como se describe en la presente descripción, la porción de unión al antígeno es un anticuerpo y/o un fragmento de unión al antígeno.

50 Los anticuerpos y/o fragmentos de unión de los ADC anti-cMet generalmente comprenden una cadena pesada que comprende una región variable (V_H) que tiene tres regiones determinantes de complementariedad ("CDR") referidas en la presente descripción (en orden N→C) como V_H CDR#1, V_H CDR#2 y V_H CDR#3 y una cadena ligera que comprende una región variable (V_L) que tiene tres regiones determinantes de complementariedad referidas en la presente descripción (en orden N→C) como V_L CDR#1, V_L CDR#2 y V_L CDR#3. En la presente descripción se proporcionan las secuencias de aminoácidos de las CDR ilustrativas, así como también, la secuencia de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos anti-cMet y/o fragmentos de 55 unión ilustrativos que pueden componer los ADC anti-cMet. Los ADC anti-cMet específicos incluyen, pero no se limitan a, ABT-700 y STI-0602.

60 Para usos terapéuticos, puede ser conveniente utilizar ADC anti-cMet que se unan a cMet con una afinidad de al menos 100 nM. Por consiguiente, en algunas modalidades, los ADC anti-cMet comprenden un anti-cMet y/o fragmento de unión anti-cMet que se une a cMet con una afinidad de al menos aproximadamente 100 nM, o incluso mayor, por ejemplo, al menos aproximadamente 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,1 nM, 0,01 nM o mayor. La afinidad de los anticuerpos anti-cMet y/o los fragmentos de unión pueden determinarse mediante el uso de técnicas bien conocidas en la técnica o descritas en la presente descripción, tales como, por ejemplo, ELISA, calorimetría de titulación isotérmica (ITC), resonancia de plasmón superficial, citometría de flujo o ensayo de polarización fluorescente. En algunas modalidades, la afinidad se refiere valores de EC_{50} de afinidad aparente, medida de acuerdo con el ejemplo 5. En

una modalidad, el anticuerpo tiene un valor de EC₅₀ de afinidad aparente inferior a aproximadamente 10 nanomoles/L, preferentemente de aproximadamente 1 picomol/L a 10 nanomol/L, preferentemente de aproximadamente 0,3 nanomol/L, tal como se determina de acuerdo con el ejemplo 5.

- 5 Los anticuerpos pueden estar en forma de anticuerpos de longitud completa, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de dominio variable dual, anticuerpos de cadena múltiple o cadena simple, surrobodies (que incluye constructo de cadena ligera sustituta), anticuerpos de dominio único, anticuerpos camelizados, anticuerpos scFv-Fc y similares. Pueden ser de cualquier isotipo, o derivarse de él, que incluyen, por ejemplo, IgA (por ejemplo, IgA₁ o IgA₂), IgD, IgE, IgG (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄), IgM o IgY. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-cMet es una IgG (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄). Los anticuerpos pueden ser de origen humano o no humano. Los ejemplos de origen no humano incluyen, pero no se limitan a, origen de mamífero (por ejemplo, simios, roedores, cabras y conejos) o de origen aviar (por ejemplo, pollos). En modalidades específicas, los anticuerpos de los ADC anti-cMet son adecuados para la administración a humanos, tales como, por ejemplo, anticuerpos humanizados y/o anticuerpos completamente humanos.
- 10 15 Los fragmentos de unión al antígeno de los ADC anti-cMet pueden incluir cualquier fragmento de un anticuerpo capaz de unirse específicamente a cMet. Los ejemplos específicos de fragmentos de unión de anticuerpos que pueden incluirse en los ADC anti-cMet incluyen, pero no se limitan a, Fab, Fab', (Fab')₂, Fv y scFv.
- 20 25 30 Los anticuerpos y/o fragmentos de unión de los ADC anti-cMet pueden incluir modificaciones y/o mutaciones que alteren las propiedades de los anticuerpos y/o fragmentos, tales como aquellas que aumentan la vida media, aumentan o disminuyen la ADCC, etc., como se conoce en la técnica.
- 35 Los agentes citotóxicos y/o citostáticos de los ADC anti-cMet pueden ser cualquier agente conocido por inhibir el crecimiento y/o la replicación y/o matar células. En la literatura se conocen numerosos agentes que tienen propiedades citotóxicas y/o citostáticas. Los ejemplos no limitantes de clases de agentes citotóxicos y/o citostáticos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, moduladores del ciclo celular, reguladores de apoptosis, inhibidores de quinasas, inhibidores de síntesis de proteínas, agentes alquilantes, agentes de reticulación de ADN, agentes intercalantes, inhibidores de mitocondrias, inhibidores de exportación nuclear, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos de ARN/ADN y agentes antimitóticos.
- 40 45 50 55 60 En un aspecto específico, un agente citotóxico y/o citostático que compone un ADC anti-cMet es un agente antimitótico que permea las células, tal como, por ejemplo, una auristatina. Los ejemplos específicos de auristatinas que penetran en las células incluyen, pero no se limitan a, dolastatina-10 y monometil auristatina E ("MMAE"). En otro aspecto específico, un agente citotóxico y/o citostático del ADC anti-cMet es un agente de reticulación de ADN que penetra en las células, tal como un agente de reticulación de ADN de unión a surcos menores que penetran en las células. Los ejemplos específicos de agentes de unión a surcos menores de ADN que penetran en las células incluyen, pero no se limitan a, pirrolobenzodiazepinas ("PBD") y dímeros de PBD.
- 55 60 Los conectores que unen los agentes citotóxicos y/o citostáticos a la porción de unión al antígeno de un ADC anti-cMet pueden ser de naturaleza larga, corta, flexible, rígida, hidrófila o hidrófoba, o pueden comprender segmentos que tienen características diferentes, tales como segmentos de flexibilidad, segmentos de rigidez, etc. El conector puede ser químicamente estable en entornos extracelulares, por ejemplo, químicamente estable en el torrente sanguíneo, o puede incluir enlaces que no son estables y liberan los agentes citotóxicos y/o citostáticos en el medio extracelular. En algunas modalidades, los conectores incluyen enlaces que se diseñan para liberar los agentes citotóxicos y/o citostáticos tras la internalización del ADC anti-cMet dentro de la célula. En algunas modalidades específicas, los conectores incluyen enlaces diseñados para escindirse y/o inmolarse o de cualquier otra manera descomponerse específicamente o no específicamente dentro de las células. En la técnica se conoce una amplia variedad de conectores útiles para unir fármacos a porciones de unión al antígeno tales como anticuerpos en el contexto de los ADC. Puede usarse cualquiera de estos conectores, así como también otros conectores, para unir los agentes citotóxicos y/o citostáticos a la porción de unión al antígeno de los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción.
- 65 70 75 80 85 90 El número de agentes citotóxicos y/o citostáticos unidos a la porción de unión al antígeno de un ADC anti-cMet puede variar (denominado "relación fármaco-a-anticuerpo" o "DAR"), y estará limitado solo por el número de sitios de unión disponibles en la porción de unión al antígeno y el número de agentes unidos a un único conector. Típicamente, un conector unirá un único agente citotóxico y/o citostático a la porción de unión al antígeno de un ADC anti-cMet. Cuando un ADC anti-cMet incluye más de un agente citotóxico y/o citostático, cada agente puede ser igual o diferente. Mientras el ADC anti-cMet no exhiba niveles inaceptables de agregación en las condiciones de uso y/o almacenamiento, se contemplan los ADC anti-cMet con DAR de veinte, o incluso superior. En algunas modalidades, los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción pueden tener un DAR en el intervalo de aproximadamente 1-10, 1-8, 1-6 o 1-4. En ciertas modalidades específicas, los ADC anti-cMet pueden tener un DAR de 2, 3 o 4. En otras modalidades específicas, los ADC anti-cMet pueden tener un DAR promedio de 3.1.
- 65 4. Breve descripción de las figuras

El archivo de patente o solicitud contiene al menos un dibujo realizado a color. La Oficina proporcionará copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujo(s) a color, previa solicitud y pago de la tarifa necesaria.

5 Las figuras 1 A-E muestran las secuencias de aminoácidos de varios anticuerpos a cMet.

Las figuras 2 A-B: ilustran el Proceso 1 de ABBV-399.

Las figuras 3 A-B ilustran el Proceso 2 de ABBV-399.

10 Las figuras 4 A-B representan la citotoxicidad de ABBV-399 en líneas celulares que expresan cMet.

La figura 5 proporciona resultados de inhibición de la proliferación con ABBV-399 y ABT-700 PBD.

15 Las figuras 6 A-B muestran la actividad in vitro de ABT-700 PBD en líneas celulares de cáncer colorrectal.

La figura 7 muestra la actividad in vitro de ABT-700 PBD en líneas celulares de cáncer de cerebro.

La figura 8 muestra la actividad ABT-700 PBD en xenoinjertos SW48.

20 Las figuras 9 A-C muestran la actividad de ABT-700 PBD y ABBV-399 en xenoinjertos de pacientes con NSCLC.

Las figuras 10 A-B muestran la actividad de ABBV-399 en xenoinjertos de pacientes con NSCLC mediante el uso de diagramas de Kaplan-Meier.

25 Las figuras 11 A-B comparan la actividad de ABT-700 frente a ABBV-399 en xenoinjertos de tumor humano; la figura 11 C muestra la actividad de ABBV-399 solo o en combinación con FOLFIRI.

Las figuras 12 A-C representan la actividad de ABBV-399 en modelos de xenoinjerto humano refractarios a ABT-700.

30 La figura 13 proporciona el esquema de escalado de la dosis de ABBV-399 para el ensayo de fase I de monoterapia.

La figura 14 proporciona un diagrama en cascada que muestra el mejor porcentaje de cambio en las lesiones diana.

35 La figura 15 proporciona un diagrama en cascada que muestra el mejor porcentaje de cambio en las lesiones diana/niveles de cMet con la monoterapia con ABBV-399.

La figura 16 muestra el número de semanas antes de la progresión clínica en 16 pacientes tratados con ABBV-399.

40 La figura 17 es un diagrama en cascada que muestra el mejor porcentaje de cambio en las lesiones diana de ABBV-399 en combinación con erlotinib.

La figura 18 muestra el número de semanas antes de la progresión clínica en 6 pacientes tratados con ABBV-399 y erlotinib.

45 La figura 19 ilustra la guía de puntuación SP44 de Ventana.

La figura 20 ilustra la selección de pacientes en base a la sobreexpresión de cMet.

50 La figura 21 proporciona calificaciones ilustrativas de IHC mediante el uso del método del ejemplo 17.

5. Descripción detallada

5.1 Abreviaturas

55 Los anticuerpos, fragmentos de unión, los ADC y polinucleótidos descritos en la presente descripción se describen mediante sus respectivas secuencias de polipéptidos o polinucleótidos. A menos que se indique de cualquier otra manera, las secuencias de polipéptidos se proporcionan en orientación N→C; las secuencias de polinucleótidos en orientación 5'→3'. Para secuencias de polipéptidos, pueden usarse las abreviaturas convencionales de tres o una letra para los aminoácidos codificados genéticamente, como se indica en la TABLA 1, más abajo.

TABLA 1			
Abreviaturas de aminoácidos codificados			
	Aminoácidos	Abreviatura de tres letras	Abreviatura de una letra
5	Alanina	Ala	A
10	Arginina	Arg	R
15	Asparagina	Asn	N
20	Ácido aspártico	Áspid	D
25	Cisteína	Cys	C
30	Ácido glutámico	Glu	E
35	Glutamina	Gln	Q
40	Glicina	Gly	G
45	Histidina	His	H
50	Isoleucina	Ile	I
55	Leucina	Leu	L
60	Lisina	Lys	K
65	Metionina	Met	M
	Fenilalanina	Phe	F
	Prolina	Pro	P
	Serina	Ser	S
	Treonina	Thr	T
	Triptófano	Trp	W
	Tirosina	Tyr	Y
	Valina	Val	V

Ciertas secuencias se definen mediante fórmulas estructurales que especifican residuos de aminoácidos que pertenecen a ciertas clases (por ejemplo, alifáticos, hidrófobos, etc.). Las diversas clases a las que pertenecen los aminoácidos codificados genéticamente como se usan en la presente descripción se indican en la TABLA 2, más abajo. Algunos aminoácidos pueden pertenecer a más de una clase. La cisteína, que contiene un grupo sulfhidrilo, y la prolina, que está restringida conformacionalmente, no son clases asignadas.

TABLA 2	
Clases de aminoácidos codificados	
Clase	Aminoácidos
Alifático	A, I, L, V
Aromáticos	F, Y, W
No polar	M, A, I, L, V
Polar	N, Q, S, T
Básico	H, K, R
Ácido	D, E
Pequeño	A, G

5.2 Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera en la presente descripción, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente divulgación tendrán los significados que comúnmente entienden los expertos en la técnica.

5.3 Conjugados de fármacos con anticuerpos que se unen a cMet y ensayo de sobreexpresión de cMet

La presente divulgación se refiere a conjugados de fármacos con anticuerpos que se unen específicamente a cMet humano, composiciones que comprenden los ADC, anticuerpos anti-cMet y/o fragmentos de unión que pueden comprender los ADC, polinucleótidos que codifican anticuerpos anti-cMet y/o fragmentos de unión que comprenden los ADC, células huésped capaces de producir los anticuerpos y/o fragmentos de unión, métodos y composiciones útiles para fabricar los anticuerpos, fragmentos de unión y los ADC, y diversos métodos para usar los ADC en el tratamiento del cáncer.

Los datos proporcionados en la presente descripción demuestran, por primera vez, que los conjugados de fármacos con anticuerpos ("ADC") dirigidos específicamente a cMet exhiben potentes efectos antitumorales, tanto solos como en combinación con otras terapias antitumorales dirigidas y no dirigidas, contra tumores sólidos en los que se sobreexpresa cMet, particularmente aquellos con una puntuación IHC de 2+ y 3+ cuando se mide por inmunohistoquímica con el anticuerpo SP44. En los ejemplos se proporcionan datos que demuestran la eficacia antitumoral *in vivo* de ABBV-399 administrado como monoterapia.

Para los fines de esta solicitud, que incluye las reivindicaciones, el ensayo particular usado en el estudio En la presente descripción se describe se denomina "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC." Este protocolo se describe en detalle en el ejemplo 17 y los resultados se expresan en términos de puntuación H y pueden expresarse además en términos de puntuación IHC u otro sistema de puntuación bien conocido en la técnica.

El enfoque de la puntuación H proporciona una resolución óptima de los datos para determinar la variación en la intensidad y el porcentaje tumoral de tinción dentro y entre los tipos de tumor. Se proporciona además una buena herramienta para determinar los umbrales para la tinción positiva. En este método, se proporciona el porcentaje de células (0-100) dentro de un tumor con intensidades de tinción que varían de 0-3+. Este protocolo da como resultado la tinción de la proteína cMet tanto en el citoplasma como en la superficie/membrana celular. Se determina la intensidad de tinción para cada célula en un campo fijo (típicamente, 100 células) de la biopsia tumoral procesada, y se atribuye un valor individual a cada célula de la siguiente manera, en dependencia de la tinción de la superficie/membrana celular:

0 = sin tinción

1+ = tinción débil

2+ = tinción moderada

3+ = tinción fuerte

Para obtener una puntuación H, el porcentaje de células tumorales se multiplica por cada intensidad y se suman. La puntuación H máxima es 300 si el 100 % de las células tumorales se marcan con una intensidad de 3+. La puntuación H se calcula de la siguiente manera:

$$\text{puntuación H} = [1 \times (\% \text{ de células } 1+) + 2 \times (\% \text{ de células } 2+) + 3 \times (\% \text{ de células } 3+)]$$

Este protocolo da como resultado tanto la tinción de cMet citoplasmática como de membrana. Para los cálculos de la puntuación H mencionados en la presente descripción, se usó la tinción de membrana. La puntuación de la puntuación H final del tumor (0-300) da más peso relativo a la tinción de membrana de mayor intensidad (células 3+ > células 2+ > células 1+). La figura 20 muestra resultados de tinción ilustrativos para diversas puntuaciones H de tumor (15, 90, 180 y 290) obtenidas con el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC."

Cada tumor puede recibir además una puntuación IHC de IHC 0, IHC 1+, IHC 2+ o IHC 3+. Si bien las puntuaciones IHC y H implican valores 0, 1+, 2+ y 3+, no deben confundirse. Para la puntuación H, los valores 0, 1+, 2+ y 3+ se refieren a la intensidad de la tinción de una célula individual. Para la puntuación IHC, los valores 0, 1+, 2+ y 3+ se refieren a la tinción general de un área particular de la muestra tumoral. La figura 21 muestra resultados de tinción ilustrativos para diversas puntuaciones IHC0/1+/2+/3+ de tumor obtenidas con el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC."

Para los propósitos de esta divulgación, y al seguir el protocolo descrito en la presente descripción, si ninguna de las células en un campo fijo se tiñe, el valor atribuido al tumor es IHC 0. Si el nivel general de tinción en un campo fijo es bajo, el valor atribuido es IHC 1+. Si la mayoría de las células en un campo fijo exhiben una tinción moderada, el valor atribuido es IHC 2+. Si la mayoría de las células en un campo fijo exhiben una fuerte tinción, el valor atribuido es IHC 3+.

Para los propósitos de esta divulgación, y al seguir el protocolo descrito en la presente descripción, si ninguna de las células en un campo fijo se tiñe, el valor atribuido al tumor es IHC 0. Si el nivel general de tinción en un campo fijo es bajo, el valor atribuido es IHC 1+. Si al menos el 15 % de las células en un campo fijo exhiben una tinción moderada, el valor atribuido es IHC 2+. Si al menos 15 % de las células en un campo fijo exhiben una tinción fuerte, el valor atribuido es IHC 3+.

Para los propósitos de esta divulgación, una puntuación H entre 150 y 224 es equivalente a una puntuación IHC de 2+ y una puntuación H de 225 y superior es equivalente a una puntuación IHC de 3+.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación proporciona los ADC que se unen específicamente a cMet ("ADC anti-cMet"). Los ADC anti-cMet comprenden agentes citotóxicos y/o citostáticos unidos mediante conectores a una porción de unión al antígeno que se une específicamente a cMet. En el caso de ABBV-399, la porción de unión

al antígeno (ABT-700) se une a cMet en el dominio 1 de IPT de cMet humana. En otros ADC anti-cMet, la porción de unión al antígeno puede ser cualquier porción capaz de unirse específicamente a cMet. En algunos aspectos, la porción de unión al antígeno es un anticuerpo y/o un fragmento de unión al anticuerpo.

- 5 En un aspecto específico, un agente citotóxico y/o citostático de un ADC anti-cMet es un agente antimitótico que penetra en las células, tal como, por ejemplo, una auristatina. Los ejemplos específicos de auristatinas que penetran en las células incluyen, pero no se limitan a, dolastatina-10 y monometil auristatina E ("MMAE"). En otro aspecto, un agente citotóxico y/o citostático del ADC anti-cMet es un agente de reticulación de ADN que penetra en las células, tal como un agente de reticulación de ADN de unión a surcos menores que penetran en las células. Los ejemplos específicos de agentes de unión a surcos menores de ADN que penetran en las células incluyen, pero no se limitan a, pírrolobenzodiazepinas ("PBD") y dímeros de PBD.

Como apreciarán los expertos en la técnica, los anticuerpos y/o fragmentos de unión son de naturaleza "modular". A lo largo de la divulgación, se describen "módulos" de los anticuerpos y/o fragmentos de unión. Se describen las CDR de V_H , las cadenas V_H , las CDR de V_L y las cadenas V_L , ilustrativas. Se pretende que todos los aspectos específicos puedan combinarse entre sí como si cada combinación específica se describiera explícitamente de forma individual.

15 Los ADC divulgados en la presente descripción además son de naturaleza "modular". A lo largo de la divulgación, se describen los "módulos" de los ADC. Como ejemplos no limitantes, se describen modalidades específicas de anticuerpos, conectores y agentes citotóxicos y/o citostáticos que pueden componer los ADC. Se pretende que todos los aspectos específicos descritos puedan combinarse entre sí como si cada combinación específica se describiera explícitamente de forma individual.

20 Los expertos en la técnica apreciarán además que los diversos ADC descritos en la presente descripción pueden estar en forma de sales, tales como sales farmacéuticamente aceptables. Los ADC de la divulgación que poseen grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos, pueden reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Alternativamente, los compuestos que están inherentemente cargados, tal como aquellos que tienen un nitrógeno cuaternario, pueden formar una sal con un contrión apropiado, por ejemplo, un haluro tal como un bromuro, cloruro o fluoruro.

25 30 Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición ácida son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, etc. Las sales de adición de bases incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como amonio e hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares.

5.4 Anticuerpos contra cMet

40 En la presente descripción se describe, que la porción de unión al antígeno es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno.

Como se usa en la presente descripción, el término "anticuerpo" (Ab) se refiere a una molécula de inmunoglobulina que se une específicamente a, o es inmunológicamente reactiva con, un antígeno particular, aquí, cMet. Los anticuerpos comprenden regiones determinantes de complementariedad (CDR), también conocidas como regiones hipervariables, en los dominios variables tanto de la cadena ligera como de la cadena pesada. Las porciones más altamente conservadas de los dominios variables se denominan el marco (FR). Como se sabe en la técnica, la posición/límite de aminoácidos que delimita una región hipervariable de un anticuerpo puede variar, en dependencia del contexto y las diversas definiciones conocidas en la técnica. Algunas posiciones dentro de un dominio variable pueden verse como posiciones híbridas hipervariables en que estas posiciones pueden considerarse estar dentro de una región hipervariable bajo un conjunto de criterios, mientras que se consideran fuera de una región hipervariable bajo un conjunto diferente de criterios. Una o más de estas posiciones pueden encontrarse además en regiones hipervariables extendidas. Los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras nativas comprenden cada uno cuatro regiones FR, en gran parte mediante la adopción de una configuración de lámina β , conectada por tres CDR, que forman lazos que se conectan y, en algunos casos, forman parte de la estructura de lámina β . Las CDR en cada cadena se mantienen juntas en estrecha proximidad por las regiones FR y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno de los anticuerpos. Véase, Kabat y otros, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md. 1987). Como se usa en la presente descripción, la numeración de residuos de aminoácidos de inmunoglobulinas se realiza de acuerdo con el sistema de numeración de residuos de aminoácidos de inmunoglobulinas de Kabat y otros a menos que se indique de cualquier otra manera.

60 65 Los anticuerpos y/o fragmentos de unión de los ADC anti-cMet generalmente comprenden una cadena pesada que comprende una región variable (V_H) que tiene tres regiones determinantes de complementariedad ("CDR") referidas en la presente descripción (en orden N→C) como V_H CDR#1, V_H CDR#2 y V_H CDR#3 y una cadena ligera que comprende una región variable (V_L) que tiene tres regiones determinantes de complementariedad referidas en la presente descripción (en orden N→C) como V_L CDR#1, V_L CDR#2 y V_L CDR#3. En la presente descripción, se

- divulgan las secuencias de aminoácidos ilustrativas de las CDR, así como también, la secuencia de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos y/o fragmentos de unión anti-cMet ilustrativos que pueden incluirse en las porciones de unión al antígeno de los ADC anti-cMet. Los ADC anti-cMet ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden anticuerpos y/o fragmentos de unión que incluyen estas CDR y/o secuencias V_H y/o V_L ilustrativas, así como también, anticuerpos y/o fragmentos de unión que compiten por la unión de cMet con tales anticuerpos y/o fragmentos de unión.
- 5 Los anticuerpos pueden estar en forma de anticuerpos de longitud completa, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de dominio variable dual, anticuerpos de cadena múltiple o cadena simple, surrobodies (que incluye constructo de cadena ligera sustituta), anticuerpos de dominio único, anticuerpos camelizados, anticuerpos scFv-Fc y similares. 10 Pueden ser de cualquier isotipo, o derivarse de él, que incluyen, por ejemplo, IgA (por ejemplo, IgA₁ o IgA₂), IgD, IgE, IgG (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄), IgM o IgY. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-cMet es una IgG (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄). Los anticuerpos pueden ser de origen humano o no humano. Los 15 ejemplos de origen no humano incluyen, pero no se limitan a, origen de mamífero (por ejemplo, simios, roedores, cabras y conejos) o de origen aviar (por ejemplo, pollos). En modalidades específicas, los anticuerpos de los ADC anti-cMet son adecuados para la administración a humanos, tales como, por ejemplo, anticuerpos humanizados y/o anticuerpos completamente humanos.
- 20 Los anticuerpos de los ADC anti-cMet pueden ser por naturaleza policlonales, monoclonales, genéticamente modificados y/o modificados de cualquier otra manera, que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos primatizados, anticuerpos monocatenarios, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos de dominio doble variable, etc. En diversas modalidades, los anticuerpos comprenden todo o una porción de una región constante de un anticuerpo. En algunas modalidades, la región constante es un isotipo seleccionado de: IgA (por ejemplo, IgA₁ o IgA₂), IgD, IgE, IgG (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄), IgM e IgY. En modalidades específicas, los anticuerpos del ADC anti-c-Met comprenden un isotipo de región 25 constante de IgG₁.
- 25 El término "anticuerpo monoclonal" como se usa en la presente descripción no se limita a anticuerpos producidos mediante la tecnología de hibridomas. Un anticuerpo monoclonal se deriva de un solo clon, que incluye cualquier 30 clon de eucariota, de procariota o de fago, por cualquier medio disponible o conocido en la técnica. Los anticuerpos monoclonales útiles con la presente divulgación pueden prepararse mediante el uso de una amplia variedad de técnicas conocidas en la técnica, que incluyen el uso de tecnologías de hibridomas, recombinantes y de presentación en fagos, o una combinación de las mismas. En muchos usos de la presente divulgación, que incluyen el uso *in vivo* de los ADC que incluyen anticuerpos anti-cMet en humanos, pueden usarse adecuadamente 35 anticuerpos quiméricos, primatizados, humanizados o humanos.
- 40 El término anticuerpo "químérico", como se usa en la presente descripción se refiere a un anticuerpo que tiene secuencias variables derivadas de una inmunoglobulina no humana, tal como un anticuerpo de rata o de ratón, y regiones constantes de inmunoglobulina humana, típicamente elegidas de un molde de inmunoglobulina humana. Los métodos para producir anticuerpos químéricos se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Morrison, 1985, Science 229(4719):1202-7; Oi y otros, 1986, BioTechniques 4:214-221; Gillies y otros, 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202; las patentes de Estados Unidos núms. 5, 807,715; 4, 816,567; y 4, 816,397.
- 45 Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son inmunoglobulinas químéricas que comprenden sustancialmente todos, o al menos uno, y típicamente dos dominios variables, en los que todas o 50 sustancialmente todas las regiones CDR corresponden a aquellas de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son aquellas de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado puede comprender además al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una secuencia consenso de inmunoglobulina humana. Los métodos de humanización de anticuerpos se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Riechmann y otros, 1988, Nature 332: 323-7; Patentes de Estados Unidos núm. 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; y 6,180,370 de Queen y otros; EP239400; Publicación de PCT WO 91/09967; patente de Estados Unidos núm. 5,225,539; EP592106; EP519596; Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28: 489-498; Studnicka y otros, 1994, Prot. Eng. 7:805-814; Roguska y otros, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 969-973; y patente de Estados Unidos núm. 5, 565,332.
- 55 Los "anticuerpos humanos" son anticuerpos que tienen la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina humana e incluyen anticuerpos aislados de bibliotecas de inmunoglobulinas humanas o de animales transgénicos para una o más inmunoglobulinas humanas y que no expresan inmunoglobulinas endógenas. Los anticuerpos humanos pueden prepararse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, que incluyen los métodos de presentación en fagos que usan bibliotecas de anticuerpos derivadas de secuencias de inmunoglobulinas humanas. Véase las patentes de Estados Unidos núms. 4, 444,887 y 4, 716,111; y publicaciones PCT WO 98/46645; WO 98/50433; WO 98/24893; WO 98/16654; WO 96/34096; WO 96/33735; y WO 91/10741. Los anticuerpos humanos pueden producirse además mediante el uso de ratones transgénicos que son incapaces de expresar inmunoglobulinas endógenas funcionales pero que pueden expresar genes de inmunoglobulinas humanas. Véase, por ejemplo, las publicaciones de PCT WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; las

- 5 patentes de Estados Unidos núms. 5,413,923; 5,625,126; 5,633,425; 5,569,825; 5,661,016; 5,545,806; 5,814,318; 5,885,793; 5,916,771; y 5,939,598. Además, empresas tales como Medarex (Princeton, NJ), Astellas Pharma (Deerfield, IL), Amgen (Thousand Oaks, CA) y Regeneron (Tarrytown, NY) pueden participar para proporcionar anticuerpos humanos dirigidos contra un antígeno seleccionado mediante el uso de similar tecnología a la descrita anteriormente. Pueden generarse anticuerpos completamente humanos que reconocen un epítopo seleccionado mediante el uso de una técnica denominada "selección guiada." En este enfoque, se usa un anticuerpo monoclonal no humano seleccionado, por ejemplo, un anticuerpo de ratón, para guiar la selección de un anticuerpo completamente humano que reconozca el mismo epítopo (véase, Jespers y otros, 1988, *Biotechnology* 12: 899-903).
- 10 Los "anticuerpos primatizados" comprenden regiones variables de mono y regiones constantes humanas. Los métodos para producir anticuerpos primatizados se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 5,658,570; 5,681,722 y 5,693,780.
- 15 Los ADC anti-cMet pueden comprender moléculas de anticuerpos de longitud completa (intactas), así como también, fragmentos de unión al antígeno que son capaces de unirse específicamente a cMet. Los ejemplos de fragmentos de unión de anticuerpos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, Fab, Fab', F (ab')₂, fragmentos Fv, fragmentos Fv de cadena simple y fragmentos de dominio único.
- 20 Un fragmento Fab contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH₂) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab' se diferencian de los fragmentos Fab por la adición de unos pocos residuos en el extremo carboxilo del dominio CH₂ de la cadena pesada que incluyen una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Los fragmentos F (ab') se producen por escisión del enlace disulfuro en las cisteínas bisagra del producto de digestión de pepsina F (ab')₂. Los expertos en la técnica conocen los acoplamientos químicos adicionales de fragmentos de anticuerpos. Los fragmentos Fab y F (ab')₂ carecen del fragmento Fc del anticuerpo intacto, se eliminan más rápidamente de la circulación de los animales y pueden tener menos unión inespecífica de tejido que un anticuerpo intacto (véase, por ejemplo, Wahl y otros, 1983, *J. Nucl. Med.* 24:316).
- 25
- 30 Un fragmento "Fv" es el fragmento mínimo de un anticuerpo que contiene un sitio de reconocimiento y unión a la diana completa. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de una cadena pesada y una ligera en una asociación estrecha y no covalente (dímero V_H-V_L). Es en esta configuración que las tres CDR de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión al antígeno en la superficie del dímero V_H-V_L. A menudo, las seis CDR confieren especificidad de unión al antígeno sobre el anticuerpo. Sin embargo, en algunos casos, incluso un dominio variable único (o la mitad de un Fv que comprende solo tres CDR específicas para una diana) puede tener la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque con una afinidad menor que el sitio de unión completo.
- 35
- 40 Los fragmentos de unión de anticuerpos "Fv monocatenario" o "scFv" comprenden los dominios V_H y V_L de un anticuerpo, donde estos dominios están presentes en una sola cadena polipeptídica. Generalmente, el polipéptido Fv comprende además un conector polipeptídico entre los dominios V_H y V_L que permite a scFv formar la estructura deseada para la unión al antígeno.
- 45 Los anticuerpos y/o fragmentos de unión de los ADC anti-cMet pueden incluir modificaciones y/o mutaciones que alteran las propiedades de los anticuerpos y/o fragmentos, tales como aquellos que aumentan la vida media, aumentan o disminuyen la ADCC, etc., como se conoce en la técnica.
- 50 Los anticuerpos de dominio único" se componen de dominios únicos V_H o V_L que exhiben suficiente afinidad por cMet. En un aspecto específico, el anticuerpo de dominio único es un anticuerpo camelizado (véase, por ejemplo, Riechmann, 1999, *Journal of Immunological Methods* 231:25-38).
- 55 Los anticuerpos de los ADC anti-cMet además pueden ser anticuerpos biespecíficos. Anticuerpos biespecíficos compuestos de anticuerpos monoclonales, a menudo humanos o humanizados, que tienen especificidades de unión para dos epítopos diferentes en el mismo o diferentes antígenos. En la presente divulgación, una de las especificidades de unión puede dirigirse hacia cMet, la otra puede ser para cualquier otro antígeno, por ejemplo, para una proteína de la superficie celular, receptor, subunidad del receptor, antígeno específico de tejido, proteína derivada de virus, proteína de la envoltura codificada por virus, proteína derivada de bacterias o proteína de superficie bacteriana, etc.
- 60 Los anticuerpos de los ADC anti-cMet pueden derivatizarse. Los anticuerpos derivatizados se modifican típicamente mediante glicosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización por grupos protectores/bloqueadores conocidos, escisión proteolítica, enlace a un ligando celular u otra proteína. Cualquiera de las numerosas modificaciones químicas puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas, que incluyen, pero no se limitan a, escisión química específica, acetilación, formilación, síntesis metabólica de tunicamicina, etc. Adicionalmente, el derivado puede contener uno o más aminoácidos no naturales, por ejemplo, mediante el uso de la tecnología ambrx. Véase, por ejemplo, Wolfson, 2006, *Chem. Biol.* 13(10):1011-2.
- 65 Los anticuerpos o fragmentos de unión de los ADC anti-cMet pueden ser anticuerpos o fragmentos cuyas secuencias se han modificado para alterar al menos una función efectora biológica mediada por la región constante.

Por ejemplo, en algunas modalidades, un anticuerpo anti-cMet puede modificarse para reducir al menos una función efectora biológica mediada por la región constante con respecto al anticuerpo no modificado, por ejemplo, unión reducida al receptor Fc (FcγR). La unión de FcγR puede reducirse al mutar el segmento de región constante de inmunoglobulina del anticuerpo en regiones particulares necesarias para las interacciones FcγR (véase, por ejemplo, 5 Canfield y Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173: 1483-1491; y Lund y otros, 1991, J. Immunol. 147:2657-2662). Al reducir la unión de FcγR también puede reducirse otras funciones efectoras que dependen de las interacciones de FcγR, tales como opsonización, fagocitosis y citotoxicidad celular dependiente de antígeno ("ADCC").

10 Los anticuerpos incluidos en los ADC anti-cMet pueden tener niveles bajos, o carecer, de fucosa. Los anticuerpos que carecen de fucosa se han correlacionado con una mayor actividad de ADCC, especialmente a bajas dosis de anticuerpo. Véase Shields y otros, 2002, J. Biol. Chem 277:26733-26740; Shinkawa y otros, 2003, J. Biol. Chem 278:3466-73. Los métodos para preparar anticuerpos con menos fucosa incluyen el crecimiento en células YB2/0 de 15 mieloma de rata (ATCC CRL 1662). Las células YB2/0 expresan bajos niveles de ARNm de FUT8, que codifica la α-1,6-fucosiltransferasa, una enzima necesaria para la fucosilación de polipéptidos.

15 Los anticuerpos o fragmentos de unión de los ADC anti-cMet pueden incluir modificaciones que aumentan o disminuyen sus afinidades de unión al receptor Fc neonatal, FcRn, por ejemplo, al mutar el segmento de la región constante de inmunoglobulina en regiones particulares involucradas en interacciones de FcRn (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/123780). En modalidades particulares, un anticuerpo anti-cMet de la clase IgG está mutado de tal manera que al menos uno de los residuos de aminoácidos 250, 314 y 428 de la región constante de la cadena pesada se sustituye solo, o en cualquier combinación de los mismos, tal como en las posiciones 250 y 428, o en las 20 posiciones 250 y 314, o en las posiciones 314 y 428, o en las posiciones 250, 314 y 428, con la sustitución en las posiciones 250 y 428 que es una combinación específica. Para la posición 250, el residuo de aminoácido 25 25 sustituyente puede ser cualquier residuo de aminoácido distinto de treonina, que incluye, pero no se limitan a, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, valina, triptófano o tirosina. Para la posición 314, el residuo de aminoácido sustituyente puede ser cualquier residuo de aminoácido distinto de leucina, que incluye, pero no se limitan a, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina. Para la posición 30 30 428, los residuos de aminoácidos sustituyentes pueden ser cualquier residuo de aminoácido distinto de metionina, que incluye, pero no se limitan a, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina. Las combinaciones específicas de sustituciones de aminoácidos adecuadas se identifican en la TABLA 1 de la patente 35 de Estados Unidos núm. 7, 217,797. Tales mutaciones aumentan la unión a FcRn, lo cual protege al anticuerpo de la degradación y aumenta su vida media.

Un anticuerpo y/o fragmento de unión anti-c-Met puede tener uno o más aminoácidos insertados en una o más de sus regiones hipervariables, por ejemplo, como se describe en Jung y Pluckthun, 1997, Protein Engineering 10:9, 40 959-966; Yazaki y otros, 2004, Protein Eng. Des Sel. 17(5):481-9; y la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2007/0280931.

Los anticuerpos anti-cMet y/o fragmentos de unión con alta afinidad por cMet pueden ser convenientes para usos terapéuticos. Por consiguiente, la presente divulgación contempla los ADC que comprenden anticuerpos anti-cMet 45 y/o fragmentos de unión que tienen una alta afinidad de unión a cMet. En modalidades específicas, los anticuerpos y/o fragmentos de unión se unen a cMet con una afinidad de al menos aproximadamente 100 nM, pero pueden exhibir mayor afinidad, por ejemplo, al menos aproximadamente 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,1 nM, 0,01 nM, o incluso más. En algunas modalidades, los anticuerpos se unen a cMet con una afinidad en el intervalo de aproximadamente 1 pM a 50 50 aproximadamente 100 nM, o una afinidad que varía entre cualquiera de los valores anteriores.

La afinidad de anticuerpos y/o fragmentos de unión para cMet puede determinarse mediante el uso de técnicas bien conocidas en la técnica o descritas en la presente descripción, como, por ejemplo, pero no a modo de limitación, 55 ELISA, calorimetría de titulación isotérmica (ITC), resonancia de plasmón superficial, citometría de flujo o ensayos de polarización fluorescente. En algunas modalidades, la afinidad se refiere valores de EC₅₀ de afinidad aparente medida de acuerdo con el ejemplo 5.

En el contexto de esta divulgación, los anticuerpos anti-cMet pueden servir al menos para dos propósitos diferentes. Los anticuerpos anti-cMet se usan con fines de diagnóstico, al ayudar y guiar la selección de pacientes. Por ejemplo, 60 estos anticuerpos anti-cMet pueden usarse para ensayos de inmunohistoquímica de biopsias tumorales obtenidas de los pacientes a tratar o bajo tratamiento. Un experto en la técnica está familiarizado con las técnicas para seleccionar un anticuerpo particular con fines de diagnóstico para analizar los niveles de expresión de la proteína cMet en biopsias tumorales. Típicamente, las muestras se califican bajo una o más guías de puntuación, lo que incluye las puntuaciones IHC de 0/1+/2+/3+ o las puntuaciones H. La divulgación detalla un ejemplo de dicho ensayo de diagnóstico que está disponible comercialmente de Ventana. El anticuerpo Ventana SP44 y los anticuerpos con propiedades similares pueden fabricarse o adquirirse de otros proveedores y el protocolo puede ajustarse para que el método tenga el mismo o mejor poder diagnóstico que el ensayo Ventana. Además, los anticuerpos anti-cMet 65

distintos de SP44 pueden usarse además para este propósito. Un experto en la técnica sabría cómo ajustar adecuadamente el protocolo a un nuevo anticuerpo para obtener una prueba de diagnóstico para los niveles de expresión de cMet. Existen diagnósticos complementarios para una variedad de otros tratamientos contra el cáncer aprobados por la FDA y están dentro del nivel de habilidad ordinaria. La FDA mantiene una lista de pruebas de diagnóstico complementarias aprobadas por la FDA en, por ejemplo, www.fda.gov/.

Los ejemplos de anticuerpos anti-cMet que pueden usarse incluyen, por ejemplo, los anticuerpos de diagnóstico divulgados en la patente de Estados Unidos núm. 8, 673,302 (224D10 y 221C9) y la patente de Estados Unidos núm. 9, 120,852 (227D3 y 205A5). En un aspecto de la divulgación, el anticuerpo es 227D3.

El 227D3 se secreta por el hibridoma depositado en el CNCM el 18 de noviembre de 2009, con el número I-4247.

Anticuerpo	Numeración de CDR	Cadena pesada	Cadena ligera	SEQ ID NO.
227D3	IMGT		CDR-L1	159
			CDR-L2	160
			CDR-L3	161
		CDR-H1		162
		CDR-H2		163
		CDR-H3		164
Anticuerpo	Numeración de CDR	Cadena pesada	Cadena ligera	SEQ ID NO.
227D3	Kabat		CDR-L1	165
			CDR-L2	166
			CDR-L3	161
		CDR-H1		167
		CDR-H2		168
		CDR-H3		169

En otros aspectos, los anticuerpos anti-cMet se administran para fines de tratamiento, ya sea como componentes de conjugados de fármacos con anticuerpos (ADC) o antes/después/simultáneamente con la administración de los ADC.

5.6.1 ABT-700 y anticuerpos relacionados para fines de tratamiento

Para los fines de los anticuerpos de esta sección, las CDR se han identificado de acuerdo con el sistema de numeración de IMGT.

El ABBV-399 es un ADC compuesto por el anticuerpo dirigido a cMet ABT-700 (PR-1266688, h224G11) conjugado con la potente citotoxina MMAE a través de un conector de valina citrulina (vc). El ADC se une a cMet en la superficie de las células tumorales, se internaliza y después libera MMAE que conduce a la inhibición de la función de los microtúbulos y a la interrupción de los procesos celulares críticos y la muerte. El ABBV-399 es potente citotóxico para las células cancerosas con sobreexpresión de cMet o *MET* amplificado y demuestra actividad antitumoral en xenoinjertos tumorales humanos. Se ha demostrado además la actividad de ABBV-399 contra tumores refractarios a ABT-700 (véase, por ejemplo, el ejemplo 14).

50 ABT-700

ABT-700 es una versión humanizada del anticuerpo monoclonal de ratón 224G11, que se divulgó por primera vez en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173. ABT-700 es una IgG1k recombinante "humanizada" (divulgada como 224G11 [TH7 Hz3] en la patente de Estados Unidos núm. 8,741,290) que se dirige a un epítopo único de cMet ubicado dentro del dominio 1 de homología del factor de transcripción inmunoglobulina-plexina (IPT), que da como resultado el bloqueo de la señalización de cMet tanto dependiente de HGF como independiente de HGF. ABT-700 compite por la unión a cMet con anticuerpos dirigidos contra SEMA blade 5 (y viceversa), pero no con anticuerpos dirigidos contra blades 1-3 o IPT 2-3. En contraste, 5D5 (el progenitor bivalente de un onartuzumab armado, discutido más abajo) se une a blade 5 del dominio SEMA.

Los cMet-ADC de esta divulgación abarcan cualquier anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden, respectivamente, la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nos. 1, 2 y 3; y una cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden, respectivamente, la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nos. 5, 6 y 7, de acuerdo con la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290. Estas son las CDR del anticuerpo murino 224G11 original, según se define en base al sistema de numeración de IMGT.

Como se define en la nomenclatura IMGT, las secuencias CDR de ABT-700 comprenden las siguientes secuencias:

5 CDR-H1: GYIFTAYT (SEQ ID NO: 72)
CDR-H2: IKPNNGLA (SEQ ID NO: 73)
CDR-H3: ARSEITTEFDY (SEQ ID NO: 74)
CDR-L1: ESVDSYANSF (SEQ ID NO: 75)
CDR-L2: RAS (SEQ ID NO: 76)
10 CDR-L3: QQSKEDPLT (SEQ ID NO: 77)

En una modalidad, la región variable de la cadena pesada de 224G11 [TH7 Hz3] comprende la SEQ ID NO: 4 de la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290:

15 QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARSEITTEFDYWGQ
20 GTLVTVSS (SEQ ID NO: 78);

y la región variable de la cadena ligera comprende la SEQ ID No. 10 de la patente de Estados Unidos núm. 8,741,290:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 79)

En otra modalidad, la región variable de la cadena pesada de 224G11[TH7 Hz3] comprende:

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
SEITTEFDYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 80);

35 y la región variable de la cadena ligera comprende:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVD SYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGPDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKEIK
(SEQ ID NO: 81)

45 En otra modalidad, el anticuerpo [224G11] [TH7 Hz3] comprende una cadena pesada completa que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 37 de la patente de Estados Unidos núm. 8,741,290 y una cadena ligera completa que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 40 de la patente de Estados Unidos núm. 8,741,290. La región de bisagra modificada tiene la secuencia de SEQ ID NO: 170.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-cMet comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID No. 4 de la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290:

50 QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLAN-YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEITTEFDYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 78) unida a cualquier región constante de la cadena pesada;

55 y una región variable de la cadena ligera que comprende la SEQ ID No. 10 de la patente de Estados Unidos
núm. 8, 741,290:
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSDYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDFRGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVIEIKR (SEQ ID NO: 79) unida a cualquier región constante de
60 cadena ligera. Más abajo se proporcionan ejemplos de regiones constantes de cadena pesada y ligera
adecuadas.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-cMet comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID No. 4 de la patente de Estados Unidos núm. 8,741,290:

65 QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLAN-
YAQKFQGRVTMTRDTISIAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEITTEFDYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 80

constante de cadena) unida a región constante de la cadena pesada;

y una región variable de cadena ligera que comprende:

DIVMTQSPDSDLAVSLGERATINCKSSESVD SYANSFLHWYQQQQPKPGQPKLLIYRASTRESGV PDRFSGSGSGTD
FTLTISLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO: 81) unida a cualquier región constante de la cadena ligera. Más abajo se proporcionan ejemplos de regiones constantes de cadena pesada y ligera adecuadas.

En algunas modalidades, un anticuerpo y/o fragmento de unión anti-c-Met de un ADC anti-c-Met es una IgG₁.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-cMet de un ADC anti-cMet comprende una cadena pesada que tiene una región constante que comprende o que consiste en:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPCPAPELL
GGPSVF
LFPPKPDKTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 82)

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-cMet de un ADC anti-cMet comprende una cadena ligera que tiene una región constante que comprende o que consiste en:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 83)

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-cMet de un ADC anti-cMet comprende una cadena pesada que tiene una región constante que comprende o que consiste en:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPCPAELLGGPSVF
LFPPKPDKTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)

y una cadena ligera que tiene una región constante que comprende o que consiste en:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 85)

En algunas modalidades, la cadena pesada de un anticuerpo anti-cMet (ABT-700) de un ADC anti-cMet comprende o consiste en (las regiones constantes están en negrita; las CDR están subrayadas (las secuencias de CDR numeradas por Kabat divulgadas como SEQ ID NOS 112-114, respectivamente, en orden de aparición)):

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYIFT	AYTMHWVRQA	PGQGLEWMGW	050
IKPNNGLANY	AQKFQGRVTM	TRDTSISTAY	MELSRLRSDD	TAVYYCARSE	100
ITTEFDYWGQ	GTLTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI	200
CNVNHKPSNT	KVDKRVEPKS	CDCHCPCPA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	350
PPSREEMTKN	QVSLTCLVKKG	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPPVLDSD	400
GSFFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTOKSL	SLSPG	445

[0129] (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ TD NO: 86)

y la cadena ligera comprende o consta de (las secuencias de CDR divulgadas como SEQ ID NOS 115-117, respectivamente, en orden de aparición):

DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	INCKSSEVSD	SYANSFLHWY	QQKPGQPPKL	050
LIYRASTRES	GVPDRFSGSG	SGTDFTLTIS	SLQAEDVAVY	YCOQSKEPDL	100
TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQEVTSEQ	DSKDSTYSL	STTLSKADY	EKHKVYACEV	200
THOGLSSPV	KSFNRGEC				218

[0131] (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 87)

En algunas modalidades, la cadena pesada de un anticuerpo anti-cMet de un ADC anti-cMet comprende o consta de una región variable (aminoácidos 1-118 de SEQ ID NO: 88), una región constante (mostrada en negrita) y CDR (subrayadas: las secuencias de CDR divulgadas como SEQ ID NOS 118-120, respectivamente, en orden de aparición):

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKAS <u>GYIFT</u>	<u>AYTMHWVRQA</u>	PGQGLEWMGW	050
<u>I</u> KPNNGLANY	<u>A</u> QKFQGRVTM	TRDTSISTAY	MELSRLRSDD	TAVYYCARSE	100
ITTEFDYWGQ	GTLTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI	200
CNVNHKPSNT	KVDKRVEPKS	CDCHCPCPA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISAKG	QPREPQVYTL	350
PPSREEMTKN	QVSLTCLVKKG	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPPVLDSD	400
GSFFFLYSKLT	VDKSRWQOGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTOKSL	SLSPGK	446

[0133] (secuencia de cadena pesada de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 88)

y la cadena ligera comprende o consiste de una región variable (aminoácidos 1-110 en la SEQ ID NO: 89), una región constante (mostrada en **negrita**) y secuencias de las CDR (subrayadas y divulgadas como SEQ ID NOS 121-123, respectivamente, en orden de aparición):

DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	<u>INCKSSESV</u> D	<u>SYANSFLHWY</u>	QQKPGQPPKL	050
LIYRASTRES	GVPDRFSGSG	SGTDFTLTIS	SLQAEDVAVY	YCQQSKEDPL	100
<u>TFGGGTKVEI</u>	KRTVAAPSVF	<u>IFPPSDEQLK</u>	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQ	GNSQEVT	DSKDSTYSL	STTLSKADY	EKHKVYACEV	200
THOGLSSPVT	KSFNRGEC				218

(secuencia de cadena ligera de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 89)

En una modalidad, el anticuerpo es ABT-700 y la cadena pesada está codificada por la siguiente secuencia de nucleótidos (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 90):

ATGGGATGGTCTTGGATCTTCTGCTGTTCTGTTACTGCTGGTGTGCTGAGC
 5 caggccagctggtcaatccggcgcagaggtgaagaagaaggccaggcgcttccgtgaagggtgagctgtaaaggctctggctacatctcacacgcata
caccatgcactgggtgaggcaagctccctggcagggactggagtggtggatggattaaacccaacaatggctggcaactacgcccagaa
atcccaggtagggtcaactatgacaaggataccagcatcagcaccccatatatggagctgagcaggctgaggtctgacgacactgtcttattat
 10 tgcgcaggagcgaaattacaacagaattcgattactggggcagggcaccctgggtgaccgtctgtccagcaccaccaaggcccaagcgta
ttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcggcaccgcgcctggctgctgtgaaggactacttcccgagcccggtacc
gtgtcttggaaacagcggccctcaacttctggagttcatacctccagcagtattgcagagcagtggctgttattactgtcttccgtctgta
 15 acagttccatctccagccctggacacagactacattgtaaacgttaatcacaaggctagcaacaccaaggctgacaagagatgtaa
ccaaagagttgtgattgcactgttccctgcceagctctgagctgttggcggtccagggttcttgccttccctaaacccaagaca
ccctgtatctcaaggactcccgagggtgacatgcgtgggtgtctcatgaggaccaggatgtaaactgttacgtggta
 20 cggtggagggtgcacaacgcaccaagaccacagccagagaggaggcgtacaacacgcacccatcagggtgggtccgtgttgcctgt
caccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgtaaagggttcccaacaaggccctgcacgcggccatcgaaaagaccatcagcaagg
ccaaaggccagccaagagagcccgagggttacaccctgcacccaggcaggaggatgaccaagaaccagggttccctgaccgttct
 25 ggtaagggttctacccaaagcgacatcgccgtggagtggtggagacacggccagccgagaacaactacaagaccaccccccagg
ctggacagcggcagtttctgtacagcaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcaggcaacgtgttcaactgttca
atgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagagcctgagctgttcccgaggctga
 30

Péptido señal de secreción en letras negrita mayúsculas.

Incluye codón de parada final (TGA)

La región constante es negrita

Las CDR están subrayadas (las secuencias de las CDR divulgadas como SEQ ID NOS 124-126, respectivamente, en orden de aparición)

En una modalidad, el anticuerpo es ABT-700 y la cadena ligera está codificada por la siguiente secuencia de nucleótidos (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 91):

ATGGAAACTGATACACTGCTGCTGGGTCTGCTGTGGTCCC
 45 **TGGAAGCACAGGG**gacattgtatgaccaggctcccgatagcctggccgtgtccctggcggagagggttaccatcaactgtaaaa
gctccgaatctgttgtactcttacgcaaacagcttctgactgttatcagcaaaaggccaggccaaacctccaaagctgtgttacaggcttctacc
 50 agggagagcggcgtgcccgttaggttacgcggatctggcagcggcaccgactttacactgaccatctccagcctgcaggccgaagatgtggcag
tctattactgcagcagtcacaggaggaccctgtactttcgggggtggactaaagtggagatcaagcgtacggtgccgttccctgagctgttca
atcttcccccaagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcaggcgtgggtgtctgttcaacaacttctacccaggggaggccaaagggt
 55 cagtggaagggtggacaacgcctgcagcggcaccaggccaggccaggatgttccacccacccatcagcgt
agcaggcaccctgaccctgagcaaggccgactaegagaagcacaagggttacgcctgtgagggtgaccaccaggccgttccagcccgat
gaccaagaggttcaacaggggcgagtgttca
 60

Péptido señal de secreción en negrita letras mayúsculas.

Incluye codón de parada final (tga)

La región constante es negrita

Las CDR están subrayadas (las secuencias de las CDR divulgadas como SEQ ID NOS 127-129, respectivamente, en orden de aparición)

5 En una modalidad, denominada en la presente descripción como ABBV399, la secuencia de la cadena pesada del anticuerpo está representada por la SEQ ID NO: 88, la secuencia de la cadena ligera está representada por la SEQ ID NO: 89 conjugada con monometil auristatina E (MMAE) a través de un conector de valina citrulina (vc).

10 La secuencia de ABT-700 PBD, que comprende la secuencia de ABT-700 que lleva una mutación S238C (se denomina además en la presente descripción como ABT-700 (S238C)-PBD) de acuerdo con la numeración de Kabat, es la siguiente (las CDR están subrayadas; el sistema de numeración es Kabat; y la mutación S238C está representada por **C** (negrita, cursiva y subrayada):

Secuencia de aminoácidos (10 AA por grupo, 5 grupos por línea)

15 Cadena pesada (SEQ ID NO: 171) (las secuencias de las CDR subrayadas divulgadas como las SEQ ID NOS 173-175, respectivamente, en orden de aparición):

20	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV <u>SCKASGYIFT</u> AYTMHWVRQA PGQGLEWMG <u>W</u> 50 <u>IKPNNGLANY</u> AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSE 100 <u>ITTEFDYWGQ</u> GTLTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200 CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPCPA PELLGGP <u>CVF</u> LFPPKPKDTL 250 25 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKA <u>KG</u> QPREPQVYTL 350 PPSREEMTKN QVSLTCLVK <u>G</u> FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTPPPVLDSD 400
30	GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG 445

Cadena ligera (SEQ ID NO: 172) (las secuencias de las CDR subrayadas divulgadas como SEQ ID NOS 176-178, respectivamente, en orden de aparición):

35	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD <u>SYANSFLHWY</u> QQKPGQPPKL 50 <u>LIYRASTRES</u> GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY Y <u>CQQSKE</u> DPL 100 40 <u>TFGGG</u> TKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150 QWKVDNALQ <u>S</u> GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218
----	--

45 Por consiguiente, el anticuerpo ABT-700 PBD comprende dos moléculas de fármaco PBD-conector conjugadas a un mAb ABT-700 diseñado genéticamente con cys (S238C), y tiene una cadena pesada de SEQ ID NO: 171 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 172.

50 En una modalidad, el aminoácido lisina C-terminal en la cadena pesada de 224G11[TH7 Hz3] se diseño genéticamente para eliminar la heterogeneidad en el extremo C debido a la escisión incompleta de la lisina. En ABT-700, la cadena pesada se modifica postraduccionalmente mediante la adición de glicanos unidos a N a la asparagina-296. Los glicanos principales son oligosacáridos bicatenarios fucosilados que contienen cero, uno o dos residuos de galactosa. Además, en el extremo N de la cadena pesada hay un residuo de glutamina, que puede experimentar una ciclación espontánea para formar un residuo de piroglutamato.

55 El anticuerpo murino original 224G11 se ha quimerizado y humanizado adicionalmente. Los procesos de quimerización y humanización se describen en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290. Durante el proceso de humanización del anticuerpo murino 224G11, la forma química del Mab 224G11 (224G11chim/IgG1), que significa dominio variable (VH+VL) de m224G11 combinado con dominio constante de IgG1/kappa humano produjo fuerte (17 % del efecto máximo de HGF) actividad agonista asociada con una eficacia antagonista reducida (54 % de inhibición del efecto máximo de HGF en comparación con el m224G11 que produce 75 % de inhibición del efecto máximo de HGF). Tres formas humanizadas del Mab 224G11, [224G11] Hz1/IgG1, [224G11] Hz2/IgG1 y [224G11] Hz3/IgG1, construidas además en un esqueleto de IgG1/kappa humana, produjeron también una eficacia del antagonista disminuida y una actividad agonista significativa (11 a 24 % del nivel máximo de HGF) en comparación con 224G11 de ratón.

65 Las bisagras de algunas de las formas humanizadas del anticuerpo 224G11 se modificaron, como se describe en

detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290. Los anticuerpos resultantes, cuyos ADC también están dentro del alcance de esta divulgación, incluyeron 224G11[TH7Hz3].

5 El anticuerpo h224G11/ABT-700 se refiere a la forma humanizada de 224G11[TH7 Hz3]. Este anticuerpo representa el anticuerpo ABT-700 que forma parte del ABBV-399 de esta divulgación. Las actividades biológicas del anticuerpo ABT-700, o h224G11, se caracterizaron ampliamente en la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290.

10 Las versiones ilustrativas de otras versiones quimerizadas y humanizadas de conjugados de fármacos con anticuerpos 224G11 que están dentro del alcance de esta divulgación son las divulgadas en la patente de Estados Unidos núm. 8,741,290 como los anticuerpos [224G11][IgG2Hz1]; [224G11][IgG2Hz2]; [224G11][IgG2Hz3]; [224G11][TH7Hz1]; [224G11][TH7z2]; [224G11][TH7Hz3]; [224G11][IgG2chim]; [224G11][TH7chim]; [224G11][C1]; [224G11][C2]; [224G11][C3]; [224G11][C5]; [224G11][C6]; [224G11][C7]; [224G11][C8]; y [224G11][C9].

15 Otros ejemplos incluyen los anticuerpos [224G11][Δ1-3]; [224G11][C7A6]; [224G11][C6A9]; [224G11][C2A5-7]; [224G11][C5A2-6]; [224G11][C9A2-7]; [224G11] ΔS-6-7-
8];[224G11][IgG1/IgG2];[224G11][IgG2Hz1];[224G11][IgG2Hz2];[224G11][IgG2Hz3];[224G11][TH7Hz1];[224G11][TH7Hz2];[224G11][TH7Hz3]; [224G11][TH7chim]; [224G11][MHchim]; [224G11][MUP9Hchim] y [224G11][MMCHchim].

20 En ambas series de anticuerpos, el primer corchete se refiere al nombre del anticuerpo que se modifica (es decir, 224G11) y el segundo corchete identifica la modificación específica del anticuerpo, la mayoría de los cuales corresponden a cambios en la región de la bisagra, de acuerdo con la numeración única IMGT para dominios C. El símbolo Δ significa eliminación. Los detalles específicos de cada modificación pueden encontrarse en la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290.

25 En la presente descripción se describen ADC anti-cMet, un anticuerpo y/o fragmento de unión anti-c-Met que comprende un ADC anti-cMet es adecuado para la administración a seres humanos. En una modalidad específica, el anticuerpo anti-cMet se humaniza.

30 En algunas modalidades, los anticuerpos anti-cMet y/o fragmentos de unión que comprenden un ADC anti-anti-cMet compiten por la unión de cMet en células que expresan cMet, o la homología del factor de transcripción inmunoglobulina-plexina (IPT) de cMet humano, o Met-Fc o cMet diseñado genéticamente/recombinante en fase sólida, en ensayos *in vitro* con un anticuerpo de referencia. El anticuerpo de referencia puede ser cualquier anticuerpo que se una específicamente a la homología del factor de transcripción inmunoglobulina-plexina (IPT) del cMet humano. En una modalidad específica, el anticuerpo de referencia es 224G11 de ratón. En otra modalidad específica, el anticuerpo de referencia es ABT-700.

35 Los ensayos para la competencia incluyen, pero no se limitan a, un inmunoensayo marcado con material radioactivo (RIA), un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), un ELISA sándwich, ensayos de citometría de flujo y ensayos de resonancia de plasmón superficial. Un método preferido es el descrito en Basilico C, Hultberg A, Blanchetot C, de Jonge N, Festjens E, Hanssens V, Ossepa SI, De Boeck G, Mira A, Cazzanti M, Morello V, Dreier T, Saunders M, de Haard H, Michieli P. Four individually druggable MET hotspots mediate HGF-driven tumor progression. *J Clin Invest.* Julio de 2014; 124(7):3172-86. doi: 10.1172/JCI72316. Epub 27 de mayo de 2014.

40 En un ensayo de competencia de anticuerpos entre un anticuerpo de referencia y un anticuerpo de prueba (independientemente de la especie o el isotipo), uno primero puede marcar la referencia con un marcador detectable, tal como un fluoróforo, biotina o un marcador enzimático o radiactivo para permitir la detección posterior. En este caso, las células que expresan cMet o el dominio extracelular de cMet (o una subparte del mismo) se incuban con el anticuerpo de prueba no marcado, se añade el anticuerpo de referencia marcado y se mide la intensidad del marcador unido. Si el anticuerpo de prueba compite con el anticuerpo de referencia marcado por la unión al mismo epítopo proximal o superpuesto, la intensidad de la señal de detección disminuirá en relación con una reacción de control llevada a cabo sin el anticuerpo de prueba.

45 En un ensayo de competencia de anticuerpos, la concentración del anticuerpo de referencia marcado que produce el 80 % de unión máxima ("conc_{80%}") en las condiciones del ensayo (por ejemplo, una densidad específica de células o una concentración específica de cMet/dominio extracelular de cMet o subparte del mismo) se determina en primer lugar, y un ensayo de competencia se lleva a cabo con una concentración_{80%} 10X del anticuerpo de prueba no marcado y conc_{80%} del anticuerpo de referencia marcado.

50 En otra modalidad ilustrativa de llevar a cabo un ensayo de competencia de citometría de flujo, las células que expresan cMet se incuban con una serie de titulación de anticuerpos que comprende concentraciones crecientes del anticuerpo de prueba no marcado frente a anticuerpo de referencia anti-cMet marcado con fluorescencia. El anticuerpo anti-cMet de referencia marcado se usa a una concentración fija X (por ejemplo, X = 1 µg/mL) y el anticuerpo de prueba no marcado se usa en un rango de concentraciones (por ejemplo, de 10⁻⁴X a 100X). Las células o cMet/dominio extracelular de cMet o subparte del mismo se incuban con el anticuerpo de prueba no marcado y con el anticuerpo de referencia marcado simultáneamente. Los datos de citometría de flujo se normalizan en relación con el anticuerpo de referencia marcado con fluorescencia solo, donde la intensidad de fluorescencia de

- una muestra llevada a cabo sin anticuerpo de prueba no marcado se asigna al 100 % de unión. Si un anticuerpo de prueba compite por la unión a cMet con el anticuerpo de referencia marcado, un ensayo llevado a cabo con la misma concentración de cada uno (por ejemplo, 1 mg/mL de anticuerpo de prueba no marcado y 1 mg/mL de anticuerpo de referencia marcado) producirá aproximadamente 50 % de reducción en la intensidad de la fluorescencia en comparación con el control al 100 %, lo que indica aproximadamente un 50 % de unión. El uso de un anticuerpo de referencia marcado a una concentración de X y un anticuerpo de prueba no marcado que compita por la unión a cMet a una concentración de 10X produciría una reducción de aproximadamente el 90 % en la unión en comparación con el control del 100 %, lo que indica aproximadamente un 10 % de unión.
- 10 La inhibición puede expresarse como una constante de inhibición, o K_i , que se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:
- $$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{concentración del Ab de referencia}] / K_d),$$
- 15 donde IC_{50} es la concentración del anticuerpo de prueba que produce una reducción del 50 % en la unión del anticuerpo de referencia y K_d es la constante de disociación del anticuerpo de referencia, una medida de su afinidad por cMet. Los anticuerpos que compiten con los anticuerpos a c-Met de referencia puede tener una K_i de 10 pM a 100 nM en las condiciones de ensayo descritas en la presente descripción.
- 20 En varios aspectos, se considera que un anticuerpo de prueba compite con un anticuerpo de referencia si disminuye la unión del anticuerpo de referencia a las células que expresan cMet o cMet/dominio extracelular de cMet o subparte del mismo en al menos aproximadamente 20 % o más, por ejemplo, en al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o incluso más, o en un porcentaje que varía entre cualquiera de los valores anteriores, a una concentración de anticuerpo de referencia que es 80 % de la unión máxima en las 25 condiciones de ensayo específicas usadas, y una concentración de anticuerpo de prueba que es 10 veces mayor que la concentración de anticuerpo de referencia.
- 30 En varios aspectos de un ensayo de competencia de citometría de flujo, se considera que un anticuerpo de prueba compite con un anticuerpo de referencia si disminuye la unión del anticuerpo de referencia a las células que expresan cMet en al menos aproximadamente 20 % o más, por ejemplo, en al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40%, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o incluso más, o en un porcentaje que varía entre cualquiera de los valores anteriores, a una concentración de anticuerpo de prueba que es 10X mayor que la del anticuerpo de referencia.
- 35 La detección de la expresión de cMet generalmente implica poner en contacto una muestra biológica (células, tejidos o fluido corporal de un individuo) con uno o más anticuerpos anti-cMet (opcionalmente conjugado con una porción detectable) y detectar si la muestra es positiva o no para la expresión de cMet, o si la muestra ha alterado (por ejemplo, reducido o aumentado) la expresión en comparación con una muestra control. Los expertos en la técnica conocen bien los métodos para hacerlo, los que incluyen los descritos en los ejemplos.
- 40 5.6.2 Algunos otros anticuerpos a cMet ilustrativas
- Otro anticuerpo anti-cMet que puede usarse de acuerdo con esta divulgación se ha denominado 227H1, comprende una cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden, respectivamente, la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nos. 4, 5 y 6; y una cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden, respectivamente, las secuencias de aminoácidos SEQ ID Nos. 13, 11 y 14 de la patente de Estados Unidos núm. 8,329,173 (SEQ ID NOS 4, 5, 6, 13, 11 y 14, respectivamente, de esta solicitud). Estos anticuerpos se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173. El Listado de Secuencias presentado simultáneamente con esta solicitud incluye las SEQ ID NOS 1-71 de la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173 como las SEQ ID NOS 1-71.
- 55 El anticuerpo 227H1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 19 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 22 de la patente de Estados Unidos núm. 8,329,173 (SEQ ID NOS 19 y 20, respectivamente, de esta solicitud). Estos anticuerpos se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173.
- Otro anticuerpo anti-cMet que puede usarse de acuerdo con esta divulgación se ha denominado 223C4, comprende una cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden, respectivamente, la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nos. 7, 8 y 9; y una cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden, respectivamente, la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nos. 15, 16 y 17 de la patente de Estados Unidos núm. 8,329,173 (SEQ ID NOS 7, 8, 9, 15, 16 y 17, respectivamente, de esta solicitud). Estos anticuerpos se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173 y sus descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.
- 65 El anticuerpo 223C4 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 20 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 23 de la patente de Estados Unidos

núm. 8,329,173 (SEQ ID NOS 20 y 23, respectivamente). Estos anticuerpos se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173.

5 Otro anticuerpo anti-cMet que puede usarse de acuerdo con esta divulgación se ha denominado 11E1, comprende una cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden, respectivamente, la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nos. 56, 57 y 58; y una cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden, respectivamente, la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nos. 59, 60 y 61 de la patente de Estados Unidos núm. 8,329,173 (SEQ ID NOS 56, 57, 58, 59, 60 y 61, respectivamente). Estos anticuerpos se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173.

10 En una modalidad, el anticuerpo 11E1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 62 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 63 de la patente de Estados Unidos núm. 8,329,173 (SEQ ID NOS 62 y 63, respectivamente). Estos anticuerpos se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173.

15 15 Estos primeros anticuerpos monoclonales descritos anteriormente, o uno de sus fragmentos funcionales o derivados, se caracterizan porque dichos anticuerpos son secretados por el hibridoma depositado en la Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM, Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos) (Instituto Pasteur, París, Francia) el 14/03/2007 con los números CNCM 1-3724 (correspondiente a 11E1), 1-3731 (correspondiente a 224G11), 1-3732 (correspondiente a 227H1) y el 07/06/2007 con el número 1-3786 (correspondiente a 223C4). Estos hibridomas consisten en hibridomas murinos que resultan de la fusión celular de esplenocitos de ratón inmunizado con una línea celular de mieloma (Sp20 Ag14).

20 25 Estos primeros anticuerpos, todos los cuales se divulgaron originalmente en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173 y que están cubiertos por varias patentes, se resumen de la siguiente manera (las SEQ ID NO son las mismas en la patente "173 y en esta solicitud):

		224G11 I-3731		227H1 I-3732		223C4 I-3786		11E1 I-3724	
		Prot. SEQ ID NO:	Nucl. SEQ ID NO:	Prot. SEQ ID NO:	Nucl. SEQ ID NO:	Prot. SEQ ID NO:	Nucl. SEQ ID NO:	Prot. SEQ ID NO:	Nucl. SEQ ID NO:
30	CDR-H1	1	24	4	27	7	30	56	64
35	CDR-H2	2	25	5	28	8	31	57	65
40	CDR-H3	3	26	6	29	9	32	58	66
45	Cadena H.	18	41	19	42	20	43	62	70
50	CDR-L1	10	33	13	36	15	38	59	67
55	CDR-L2	11	34	11	34	16	39	60	68
60	CDR-L3	12	35	14	37	17	40	61	69
65	Cadena L.	21	44	22	45	23	46	63	71

Los anticuerpos 224G11, 227H1 y 223C4 no se unen al dominio SEMA del receptor cMet. 11E1 es capaz de unirse al dominio SEMA.

55 En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet que comprende las CDR del anticuerpo STI-D0602 o STI-0602 (Sorrento Therapeutics). En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet es STI-D0602 o STI-0602, como se describe en Lingna Li, Cathrine Fells, Julia Guo, Pia Muyot, Edwige Gros, Yanliang Zhang, Yingqing Sun, Hong, Zhang, Yanwen Fu, Tong Zhu, Jian Cao, Gunnar Kaufmann, Gang Chen, Zhenwei Miao, A novel cMet targeting antibody drug conjugate for NSCLC, Resumen No. 3897, Reunión Anual de AACR, abril 16-20, Nueva Orleans, Estados Unidos.

60 En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet comprende las CDR del anticuerpo 5D5 (Genentech) o el derivado de un brazo (monovalente) onartuzumab. En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet es el anticuerpo 5D5 (Genentech) o el derivado de un brazo (monovalente) onartuzumab (figura 1B). La información adicional para onartuzumab es la siguiente:

Cadena pesada (SEQ ID NO: 92):

5 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGL
 EWVGMIIDPSNSDTRFPNPKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED
 TAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
 10 STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPNTKVDKKVEPKSCDKT
 HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 15 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
 TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
 20 FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Cadena ligera (SEQ ID NO: 93):

25 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQK
 PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
 TYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
 30 ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Bisagra-CH2-CH3 (SEQ ID NO: 94):

35 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
 VSHEDEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
 40 EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 45 GK

50 En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet comprende las CDR del anticuerpo emibetuzumab/LY2875358. En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet es emibetuzumab/LY2875358 (Eli Lilly and Company, número CAS 1365287-97-3) (figura 1A). La información adicional para emibetuzumab es la siguiente:

55 Cadena pesada (SEQ ID NO: 95):

60

65

Cadena ligera (SEQ ID NO: 96)

25 DIQMTQSPSSLSASVGDRVТИCSVSSVSSIYLHWYQQKPGKAP
KLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
30 VYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFRNGEC

En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet comprende las CDR del anticuerpo AbF46 o SAIT301 (Samsung Electronics). En la presente descripción se describe, que el anticuerpo es AbF46 (figura 1C). En otra modalidad, el anticuerpo anti-cMet es SAIT301 (figura 1E).

40 En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet comprende las CDR del anticuerpo ARGX-111 (36C4) (arGEN-X BV). En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet es ARGX-111 (figura 1D).

En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet comprende las CDR de uno de los anticuerpos en Sym015 (Hu9006, Hu9338) (Symphogen A/S). En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet es Hu9006. En la presente descripción se describe, que el anticuerpo anti-cMet es Hu9338. Las secuencias de aminoácidos de estos anticuerpos, que incluyen sus CDR, se divulan en el documento WO2016042412.

5.5. Sistemas de expresión y métodos para fabricar los anticuerpos

50 Los anticuerpos anti-cMet pueden prepararse mediante expresión recombinante de genes de las cadenas de inmunoglobulina ligera y pesada en una célula huésped a través de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para expresar un anticuerpo de forma recombinante, una célula huésped se transfecta con uno o más vectores de expresión recombinantes que portan fragmentos de ADN que codifican las cadenas de inmunoglobulina ligera y pesada del anticuerpo, de manera que las cadenas ligera y pesada se expresan en la célula huésped y, 55 opcionalmente, se secretan en el medio en el que se cultivan las células huésped, a partir del cual pueden recuperarse los anticuerpos. Las metodologías estándar de ADN recombinante se usan para obtener genes de las cadenas pesada y ligera de anticuerpos, incorporar estos genes en vectores de expresión recombinantes e introducirlos los vectores en células huésped, tales como las descritas en Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Segunda Edición (Sambrook, Fritsch y Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N.Y., 1989), Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, FM y otros. Eds., Greene Publishing Associates, 1989) y en la patente de Estados Unidos núm. 4 816,397. 60

Para generar ácidos nucleicos que codifican tales anticuerpos anti-cMet, primero se obtienen fragmentos de ADN que codifican las regiones variables de las cadenas ligera y pesada. Estos ADN pueden obtenerse mediante amplificación y modificación de ADN de línea germinal o ADNc que codifican secuencias variables de las cadenas ligera y pesada, por ejemplo, mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las secuencias de ADN de línea germinal para los genes humanos de la región variable de las cadenas pesada y ligera se conocen en

la técnica (véase, por ejemplo, la base de datos de la secuencia de la línea germinal humana "VBASE"; véase además Kabat y otros, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Publicación NIH núm. 91-3242; Tomlinson y otros, 1992, J. Mol. Biol. 22T:116-198; y Cox y otros, 1994, Eur. J. Immunol. 24: 827-836. Los nucleótidos que codifican los anticuerpos 5 224G11, 227H1, 223C4 y 11E11 se han descrito en detalle en la patente de Estados Unidos núm. 8, 329,173.

Una vez que se obtienen los fragmentos de ADN que codifican los segmentos V_H y V_L relacionados con el anticuerpo anti-cMet, estos fragmentos de ADN pueden manipularse adicionalmente mediante técnicas estándar de ADN recombinante, por ejemplo, para convertir los genes de la región variable en genes de las cadenas de anticuerpos de longitud completa, en genes de fragmentos Fab o en un gen de scFv. En estas manipulaciones, un fragmento de ADN que codifica V_L o V_H se une operativamente a otro fragmento de ADN que codifica otra proteína, tal como una región constante de anticuerpo o un conector flexible. El término "unido operativamente," como se usa 10 en este contexto, pretende significar que los dos fragmentos de ADN están unidos de tal manera que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen dentro del marco.

15 El ADN aislado que codifica la región V_H puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa al unir operativamente la molécula de ADN que codifica la V_H a otra de ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada (CH_1 , CH_2 , CH_3 y, opcionalmente, CH_4). Las secuencias de los genes humanos de la región constante de la cadena pesada se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat y otros, 1991, Sequences of 20 Proteins of Immunological Interest, Quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Publicación NIH Núm. 91-3242) y los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones pueden obtenerse mediante amplificación por PCR estándar. La región constante de la cadena pesada puede ser una región constante de IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA, IgE, IgM o IgD, pero en ciertas modalidades es una región constante de IgG₁ o IgG₄. Para un 25 gen de la cadena pesada del fragmento Fab, el ADN que codifica la V_H puede unirse operativamente a otra molécula de ADN que codifica solo la región constante CH_1 de la cadena pesada.

El ADN aislado que codifica la región V_L puede convertirse en un gen de cadena ligera de longitud completa (así como también, un gen de Fab de la cadena ligera) al unir operativamente el ADN que codifica la V_L a otra molécula de ADN que codifica la región constante de la cadena ligera, CL. Las secuencias de los genes humanos de la región constante de la cadena ligera se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat y otros, 1991, Sequences of 30 Proteins of Immunological Interest, Quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Publicación NIH Núm. 91-3242) y los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones pueden obtenerse mediante amplificación por PCR estándar. La región constante de la cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda, pero en ciertas modalidades es una región constante kappa. Para crear un gen de scFv, los fragmentos de 35 ADN que codifican las V_H y V_L se unen operativamente a otro fragmento que codifica un conector flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos (Gly~Ser)₃ (SEQ ID NO: 97), de modo que las secuencias V_H y V_L pueden expresarse como una proteína monocatenaria contigua, con las regiones V_L y V_H unidas por el conector flexible (véase, por ejemplo, Bird y otros, 1988, Science 242:423-426; Huston y otros, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 85:5879-5883; McCafferty y otros, 1990, Nature 348:552-554).

40 40 Para expresar los anticuerpos anti-cMet, los ADN que codifican las cadenas ligera y pesada de longitud parcial o completa, obtenidas como se describió anteriormente, se insertan en vectores de expresión de manera que los genes se unen operativamente a secuencias de control transcripcional y traduccional. En este contexto, el término "unido operativamente" pretende significar que un gen de anticuerpo está ligado a un vector de tal manera que las secuencias de control transcripcional y traduccional dentro del vector cumplen su función prevista de regular la transcripción y la traducción del gen del anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de expresión 45 se eligen para que sean compatibles con la célula huésped de expresión usada. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo pueden insertarse en vectores separados o, más típicamente, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión.

50 50 Los genes del anticuerpo se insertan en el vector de expresión mediante métodos estándar (por ejemplo, ligadura de sitios de restricción complementarios en el fragmento del gen del anticuerpo y el vector, o ligadura de extremos romos si no hay sitios de restricción presentes). Antes de la inserción de las secuencias de las cadenas ligera o pesada, relacionadas con el anticuerpo anti-cMet, el vector de expresión ya puede portar secuencias de región constante del anticuerpo. Por ejemplo, un enfoque para convertir las secuencias V_H y V_L relacionadas con 55 anticuerpos monoclonales anti-cMet en genes de anticuerpos de longitud completa es insertarlas dentro de vectores de expresión que ya codifican regiones constantes de cadena pesada y constante de cadena ligera, respectivamente, de modo que el segmento V_H está unido operativamente a segmento(s) CH dentro del vector y el segmento V_L está unido operativamente al segmento CL dentro del vector. Adicionalmente o alternativamente, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilita la secreción de la cadena de anticuerpo a partir de una célula huésped. El gen de la cadena de anticuerpo puede clonarse en el vector de modo que el péptido señal esté unido en el marco al extremo amino del gen de la cadena de anticuerpos. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir, un péptido señal de una proteína que no sea inmunoglobulina).

60 65 Además de los genes de las cadenas de anticuerpos, los vectores de expresión recombinantes portan secuencias

reguladoras que controlan la expresión de los genes de las cadenas de anticuerpos en una célula huésped. El término "secuencia reguladora" pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o traducción de los genes de las cadenas de anticuerpos. Tales secuencias reguladoras se describen, por ejemplo, en Goeddel, Gene Expression

5 Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA, 1990. Los expertos en la técnica
apreciarán que el diseño del vector de expresión, que incluye la selección de secuencias reguladoras, puede
depender de factores tales como la elección de la célula huésped a transformar, el nivel de expresión de la proteína
deseada, etc. Las secuencias reguladoras adecuadas para la expresión en células huésped de mamíferos incluyen
10 elementos virales que dirigen altos niveles de expresión de proteínas en células de mamíferos, tales como
promotores y/o potenciadores derivados del citomegalovirus (CMV) (tal como el promotor/potenciador de CMV),
virus simio 40 (SV40) (tal como el promotor/potenciador de SV40), adenovirus (por ejemplo, el promotor tardío
principal de adenovirus (AdMLP)) y el polioma. Para una descripción más detallada de los elementos reguladores
15 virales y sus secuencias, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 5, 168,062 de Stinski, la patente de
Estados Unidos núm. 4, 510,245 de Bell y otros, y la patente de Estados Unidos núm. 4, 968,615 de Schaffner y
otros.

Los vectores de expresión recombinantes de la divulgación pueden portar secuencias además de los genes de las cadenas de anticuerpos y las secuencias reguladoras, tales como secuencias que regulan la replicación del vector
20 en las células huésped (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. Los genes
marcadores seleccionables facilitan la selección de células huésped en las que se ha introducido el vector (véase,
por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 4, 399,216, 4, 634,665 y 5, 179,017, todas de Axel y otros). Por
ejemplo, típicamente un gen marcador seleccionable confiere resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina
25 o metotrexato, en una célula huésped en la que se ha introducido el vector. Los genes marcadores seleccionables
adecuados incluyen el gen de dihidrofolato reductasa (DHFR) (para usar en células huésped DHFR⁻ con
selección/amplificación por metotrexato) y el gen neo (para la selección por G418). Para la expresión de las cadenas
30 ligera y pesada, los vectores de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera se transfecan en una célula
huésped mediante técnicas estándar. Las diversas formas del término "transfección" pretenden abarcar una amplia
variedad de técnicas comúnmente usadas para la introducción de ADN exógeno en una célula huésped procariota o
eucariota, por ejemplo, electroporación, lipofección, precipitación con fosfato de calcio, transfección con DEAE-
dextrano y similares.

Es posible expresar anticuerpos anti-cMet de los ADC anti-cMet en células huésped procariotas o eucariotas. En la
35 presente descripción se describe, que la expresión de anticuerpos se realiza en células eucariotas, por ejemplo,
células huésped de mamífero, de secreción óptima de un anticuerpo plegado apropiadamente e inmunológicamente
activo. Las células huésped de mamífero ilustrativas para expresar los anticuerpos recombinantes de la divulgación
incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO) (que incluyen células CHO DHFR⁻, descritas en Urlaub y
40 Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, usado con un marcador seleccionable DHFR, por ejemplo,
como se describe en Kaufman y Sharp, 1982, Mol. Biol. 159: 601-621), células de mieloma NS0, células COS y
células SP2. Cuando los vectores de expresión recombinantes que codifican los genes de anticuerpos se introducen
45 en células huésped de mamífero, los anticuerpos se producen mediante cultivo de las células huésped durante un
período de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células huésped o la secreción del
anticuerpo hacia el medio de cultivo en el que crecen las células huésped. Los anticuerpos pueden recuperarse del
medio de cultivo mediante el uso de métodos estándar de purificación de proteínas. Las células huésped pueden
50 usarse además para producir porciones de anticuerpos intactos, tales como moléculas de fragmentos Fab o scFv.
Se entenderá que las variaciones en el procedimiento anterior están dentro del alcance de la presente divulgación.
Por ejemplo, puede ser conveniente transfectar una célula huésped con ADN que codifica la cadena ligera o la
55 cadena pesada (pero no ambas) de un anticuerpo anti-cMet.

La tecnología de ADN recombinante puede usarse además para eliminar parte o la totalidad del ADN que codifica
50 cualquiera o ambas de las cadenas ligera y pesada que no sea necesaria para la unión a cMet. Las moléculas
expresadas a partir de tales moléculas de ADN truncadas también se abarcan por los anticuerpos de la divulgación.

Para la expresión recombinante de un anticuerpo anti-cMet, la célula huésped puede cotransfектarse con dos
55 vectores de expresión, el primer vector que codifica un polipéptido derivado de la cadena pesada y el segundo
vector que codifica un polipéptido derivado de la cadena ligera. Los dos vectores pueden contener marcadores
seleccionables idénticos, o cada uno puede contener un marcador seleccionable separado. Alternativamente, puede
usarse un solo vector que codifica polipéptidos de las cadenas pesada y ligera.

Una vez que se obtiene un ácido nucleico que codifica una o más porciones de un anticuerpo anti-cMet, pueden
60 introducirse más alteraciones o mutaciones en la secuencia de codificación, por ejemplo, para generar ácidos
nucleicos que codifican los anticuerpos con diferentes secuencias de CDR, anticuerpos con afinidad reducida al
receptor Fc o anticuerpos de diferentes subclases.

Los anticuerpos y/o fragmentos de unión de los ADC anti-cMet también pueden producirse mediante síntesis
65 química (por ejemplo, mediante los métodos descritos en Solid Phase Peptide Synthesis, 2da ed., 1984 The Pierce
Chemical Co., Rockford, Ill.). Los anticuerpos variantes pueden generarse además mediante el uso de una

plataforma libre de células, véase, por ejemplo, Chu y otros, Biochemia Núm. 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals) y Murray y otros, Current Opinion in Chemical Biology, 17:420-426.

5 Una vez que se ha producido un anticuerpo y/o fragmento de unión anti-c-Met mediante expresión recombinante, puede purificarse mediante cualquier método conocido en la técnica para la purificación de una molécula de inmunoglobulina, por ejemplo, mediante cromatografía (por ejemplo, intercambio iónico, afinidad y cromatografía en columna de encolado), centrifugación, solubilidad diferencial o por cualquier otra técnica estándar para la purificación de proteínas. Además, los anticuerpos y/o los fragmentos de unión anti-cMet pueden fusionarse con secuencias de polipéptidos heterólogos descritos en la presente descripción o de cualquier otra manera conocida en la técnica para facilitar la purificación.

10 Una vez aislado, el anticuerpo y/o fragmento de unión anti-c-Met puede, si se desea, purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía en columna. (véase, por ejemplo, Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology, Work y Burdon, eds., Elsevier, 1980), o por cromatografía de filtración en gel en una columna 15 Superdex™ 75 (Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia).

5.6. Conjugados específicos de fármacos con anticuerpos anti-cMet

20 Como se mencionó, los ADC anti-cMet generalmente comprenden una porción de unión al antígeno anti-cMet, tal como un anticuerpo y/o fragmento de unión anti-cMet, que tiene uno o más agentes citotóxicos y/o citostáticos, que pueden ser iguales o diferentes, unidos a estos a través de uno o más conectores, que además pueden ser iguales o diferentes. Pueden unirse múltiples agentes citotóxicos/citostáticos diferentes a cada Ab para formar un ADC. Estos agentes pueden dirigirse a dos o más vías para matar o detener el crecimiento de células tumorales, atacar múltiples 25 nodos de la misma vía o duplicarse en la misma diana (es decir, inhibir el crecimiento y/o matar células a través de dos o más mecanismos diferentes).

Los ADC anti-cMet son compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (I):



30 o sales de los mismos, donde cada "D" representa, independientemente de los demás, un agente citotóxico y/o citostático ("fármaco"); cada "L" representa, independientemente de los demás, un conector; "Ab" representa una porción de unión al antígeno anti-cMet, tal como un anticuerpo o fragmento de unión anti-cMet; cada "XY" representa 35 un enlace formado entre un grupo funcional R^x en el conector y un grupo funcional "complementario" R^y en la porción de unión al antígeno; y n representa el número de fármacos ligados a Ab del ADC.

40 Las modalidades específicas de diversos anticuerpos o fragmentos de unión (Ab) que pueden constituir el ADC de acuerdo con la fórmula estructural (I) incluyen las diversas modalidades de anticuerpos y/o fragmentos de unión anti-cMet descritos anteriormente.

45 En ADC específicos o sales de fórmula estructural (I), cada D es el mismo y/o cada L es el mismo.

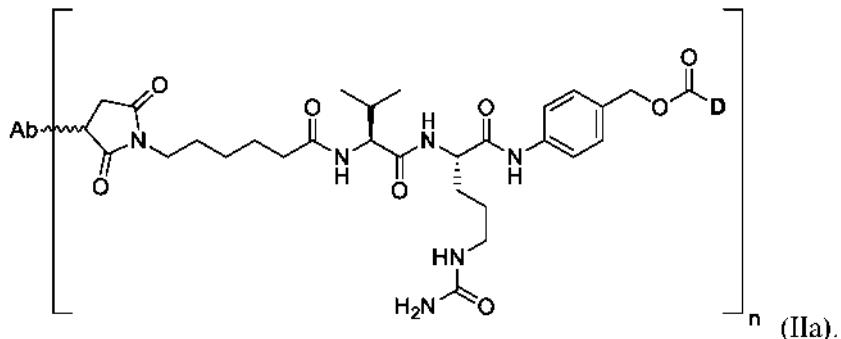
45 Los agentes citotóxicos y/o citostáticos (D) y los conectores (L) que pueden constituir los ADC anti-cMet, así como también, el número de agentes citotóxicos y/o citostáticos unidos a los ADC anti-cMet, se describen con más detalle más abajo.

50 En la presente descripción se describe, que todos los ADC anti-cMet son compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (I) en la que cada "D" es el mismo y es una auristatina que penetra en las células (por ejemplo, dolastatina-10 o MMAE) o un agente de reticulación de ADN de unión a surcos menores que penetran en las células (por ejemplo, una PBD o dímero de PBD); cada "L" es el mismo y es un conector escindible por una enzima lisosomal; cada "XY" es un enlace formado entre una maleimida y un grupo sulfhidrilo; "Ab" es un anticuerpo que comprende seis CDR correspondientes a las seis CDR del anticuerpo ABT-700 (224G11), o un anticuerpo que compite por la unión de cMet con dicho anticuerpo; y n es 2, 3 o 4. En unos ADC anti-cMet ilustrativos de fórmula estructural (I), "Ab" es un anticuerpo humanizado, por ejemplo, un anticuerpo humanizado que comprende cadenas 55 V_H y V_L correspondientes a las cadenas V_H y V_L del anticuerpo 5D5. En unos ADC anti-cMet ilustrativos de fórmula estructural (I), el Ab es el anticuerpo STI-D0602 (Sorrento).

60 Se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural (I) con la estructura de fórmula (IIa):

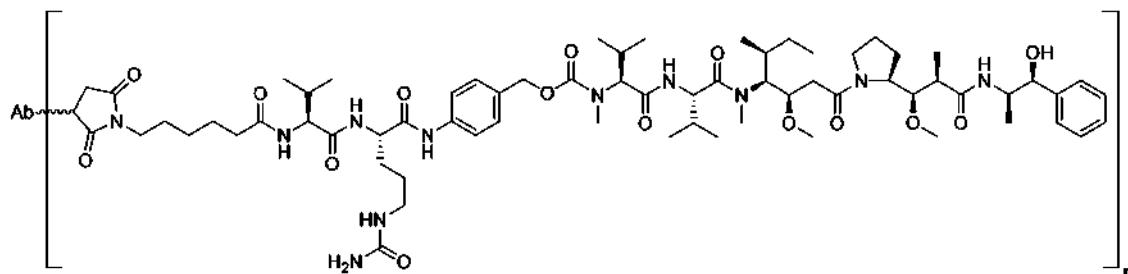
60

65



En una modalidad, el Ab en el compuesto de fórmula (IIa) es ABT-700.

Se proporciona un compuesto de fórmula estructural (I) con la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n tiene un valor promedio que varía de 2-4, y el Ab es un anticuerpo anti-cMet de longitud completa.

En una modalidad específica, el Ab en el compuesto de esta fórmula particular es ABT-700.

En una modalidad específica, n tiene un valor promedio que varía de 2-4 y Ab es un anticuerpo anti-cMet de longitud completa.

5.6.1 Agentes citotóxicos y/o citostáticos

Los agentes citotóxicos y/o citostáticos pueden ser cualquiera de los agentes conocidos por inhibir el crecimiento y/o la replicación y/o matar células, y en particular células cancerosas y/o tumorales. En la literatura se conocen numerosos agentes que tienen propiedades citotóxicas y/o citostáticas. Los ejemplos no limitantes de clases de agentes citotóxicos y/o citostáticos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, radionúclidos, agentes alquilantes, agentes de reticulación de ADN, agentes intercalantes de ADN (por ejemplo, agentes de unión a surcos tales como aglutinantes de surcos menores), moduladores del ciclo celular, reguladores de apoptosis, inhibidores de quinasas, inhibidores de síntesis de proteínas, inhibidores de mitocondrias, inhibidores de exportación nuclear, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos de ARN/ADN y agentes antimitóticos.

Más abajo se describen ejemplos específicos no limitantes de agentes dentro de ciertas de estas diversas clases.

Agentes alquilantes: asaley (L-leucina, N-[N-acetil-4-[bis-(2-cloroetil)amino]-DL-fenilalanil]-, éster etílico); AZQ (ácido 1,4-ciclohexadieno-1,4-dicarbámico, 2, 5-bis(1-aziridinil)-3,6-dioxo-, éster dietílico); BCNU (N,N'-Bis(2-cloroetil)-N-nitrosourea); busulfano (dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol); (carboxifaltato)platino; CBDCA (cis-(1,1-ciclobutanodicarboxilato)diaminoplatino (II)); CCNU (N-(2-cloroetil)-N'-ciclohexil-N-nitrosourea); CHIP (iproplatino; NSC 256927); clorambucilo; clorozotocina (2-[[[(2-cloroetil)nitrosoamino]carbonil]amino]-2-desoxi-D-glucopiranosa); cis-platino (cisplatino); clomesona; cianomorfolinodoxorrubicina; ciclodisona; dianhidrogalactitol (5,6-diepoxidulcitol); fluorodopa ((5-[(2-cloroetil)-(2-fluoroetil)amino]-6-metil-uracilo); hepsulfam; hicantona; dímero de indolinobenzodiazepina DGN462; melfalán; metil CCNU ((1-(2-cloroetil)-3-(trans-4-metilciclohexano)-1-nitrosourea); mitomicina C; mitozolamida; mostaza nitrogenada ((clorhidrato de bis(2-cloroetil)metilamina); PCNU ((1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitrosourea)); alquilante de piperazina (diclorhidrato de (1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperazina)); piperazinadiona; pipobromán (N,N'-bis(3-bromopropionil)piperazina); porfiromicina (N-metilmitomicina C); mostaza de espirohidantoina; teroxirona (triglicidilisocianurato); tetraplatino; tiotepa (N,N',N'-tri-1,2-etanodíiltio fosforamida); trietenomelamina, mostaza nitrogenada de uracilo (desmetildopan); Yoshi-864 ((clorhidrato de bis(3-mesiloxi propil)amina).

Agentes similares a alquilantes de ADN: cisplatino; carboplatino; nedaplatino; oxaliplatino; satraplatino;

tetranitrato de triplatino; procarbazina; altretamina; dacarbazina; mitozolomida; temozolomida.

5 Agentes antineoplásicos alquilantes: carbocuona; carmustina; clomafazina; clorozotocina; duocarmicina; evofosfamida; fotemustina; glufosfamida; lomustina; manosulfán; nimustina; fenantriplatino; pipobroman; ranimustina; semustina; estreptozotocina; tiotepa; treosulfán; triazicuona; trietilenmelamina; tetranitrato de triplatino.

10 Inhibidores de la replicación y reparación del ADN: altretamina; bleomicina; dacarbazina; dactinomicina; mitobronitol; mitomicina; pingiangmicina; plicamicina; procarbazina; temozolomida; ABT-888 (veliparib); olaparib; KU-59436; AZD-2281; AG-014699; BSI-201; BGP-15; INO-1001; ONO-2231.

15 Moduladores del Ciclo Celular: paclitaxel; nab-paclitaxel; docetaxel; vincristina; vinblastina; ABT-348; AZD-1152; MLN-8054; VX-680; inhibidores de quinasa específicos de Aurora A; inhibidores de quinasa específicos de Aurora B e inhibidores de quinasa pan-Aurora; AZD-5438; BMI-1040; BMS-032; BMS-387; CVT-2584; flavopiridol; GPC-286199; MCS-5A; PD0332991; PHA-690509; seliciclib (CYC-202, R-roscovitina); ZK-304709; AZD4877, ARRY-520; GSK923295A.

20 Reguladores de la apoptosis: AT-101 ((-) gosipol); G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2); IPI-194; I PI-565; N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-ilbenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida); N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida; GX-070 (Obatoclax®; 1H-indol, 2-(2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilen)-3-metoxi-2H-pirrol-5-il)-); HGS1029; GDC-0145; GDC-0152; LCL-161; LBW-242; venetoclax; agentes que se dirigen a TRAIL o receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como ETR2-ST01, GDC0145, HGS-1029, LBY-135, PRO-1762; fármacos que se dirigen a caspasas, reguladores de caspasas, miembros de la familia BCL-2, proteínas del dominio de muerte, miembros de la familia TNF, miembros de la familia Toll y/o proteínas NF-kappa-B.

25 30 Inhibidores de la angiogénesis: ABT-869; AEE-788; axitinib (AG-13736); AZD-2171; CP-547,632; IM-862; pegaptamib; sorafenib; BAY43-9006; pazopanib (GW-786034); vatalanib (PTK-787, ZK-222584); sunitinib; SU-11248; trampa de VEGF; vandetanib; ABT-165; ZD-6474; inhibidores de DLL4.

35 Inhibidores del proteasoma: bortezomib; carfilzomib; epoxomicina; ixazomib; salinosporamida A.

40 45 Inhibidores de quinasa: afatinib; axitinib; bosutinib; crizotinib; dasatinib; erlotinib; fostamatinib; gefitinib; ibrutinib; imatinib; lapatinib; lenvatinib; mibritinib; nilotinib; pazopanib; pegaptanib; sorafenib; sunitinib; SU6656; vandetanib; vemurafenib; CEP-701 (lesaurtinib); XL019; INCB018424 (ruxolitinib); ARRY-142886 (selemtinib); ARRY-438162 (binimetinib); PD-325901; PD-98059; AP-23573; CCI-779; everolimus; RAD-001; rapamicina; temsirolimus; inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP que incluyen PI-103, PP242, PP30, Torin 1; LY294002; XL-147; CAL-120; ONC-21; AEZS-127; ETP-45658; PX-866; GDC-0941; BGT226; BEZ235; XL765.

50 55 Inhibidores de la síntesis de proteínas: estreptomicina; dihidrostreptomicina; neomicina; framicetina; paromomicina; ribostamicina; kanamicina; amikacina; arbekacina; bekanamicina; dibekacina; tobramicina; espeictomicina; higromicina B; paromomicina; gentamicina; netilmicina; sisomicina; isepamicina; verdamicina; astromicina; tetraciclina; doxiciclina; clortetraciclina; clomociclina; demeclociclina; limeciclina; meclociclina; metaciclina; minociclina; oxitetraciclina; penimpecicicina; rolitetraciclina; tetraciclina; glicilciclina; tigeciclina; oxazolidinona; eperezolid; linezolid; posizolid; radezolid; ranbezolid; sutezolid; tedizolid; inhibidores de peptidil transferasa; cloranfenicol; azidamfenicol; tiamfenicol; florfenicol; pleuromutilinas; retapamulina; tiamicina; valnemulina; azitromicina; claritromicina; diritromicina; eritromicina; fluritromicina; josamicina; midecamicina; miocamicina; oleandomicina; rokitamicina; roxitromicina; espiramicina; troleandomicina; tilosina; cetólicos; telitromicina; cetromicina; solitromicina; clindamicina; lincomicina; pirlimicina; estreptograminas; pristinamicina; quinupristina/dalfopristina; virginiamicina.

60 65 Inhibidores de la histona deacetilasa: vorinostat; romidepsina; quidamida; panobinostat; ácido valproico; belinostat; mocetinostat; abexinostat; entinostat; SB939 (pracinostat); resminostat; givinostat; quisinostat; tioureidobutironitrilo (Kevetrin™); CUDC-10; CHR-2845 (tefinostato); CHR-3996; 4SC-202; CG200745; ACY-1215 (rocilinostat); ME-344; sulforafano.

Inhibidores de la topoisomerasa I: camptotecina; diversos derivados y análogos de camptotecina (por ejemplo, NSC 100880, NSC 603071, NSC 107124, NSC 643833, NSC 629971, NSC 295500, NSC 249910, NSC 606985, NSC 74028, NSC 176323, NSC 295501, NSC 606172, NSC 606173, NSC 610458, NSC 618939, NSC 610457, NSC 610459, NSC 606499, NSC 610456, NSC 364830 y NSC 606497); morfolinisoxorrubicina; SN-38.

Inhibidores de la topoisomerasa II: doxorubicina; amonafida (benzisoquinolinindiona); m-AMSA (4'-(9-acridinilamino)-3'-metoximetanosulfonanilida); derivado de antrapirazol ((NSC 355644); etopósido (VP-16); pirazoloacridina ((pirazolo[3,4,5-kl]acridina-2(6H)-propanamina, 9-metoxi-N, N-dimetil-5-nitro-,

monometanosulfonato); clorhidrato de bisantreno; daunorrubicina; desoxidoxorrubicina; mitoxantrona; menogaril; N, N-dibencil daunomicina; oxantrazol; rubidazona; tenipósido.

- 5 Agentes intercalantes de ADN: antramicina; chicamicina A; tomaimicina; DC-81; sibiromicina; derivado de pirrolobenzodiazepina; SGD-1882 ((S)-2-(4-aminofenil)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-il)oxi)propoxi)-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5(11aH)-ona); SG2000 (SJG-136; (11aS,11a'S)-8,8'-(propano-1,3-diilbis(oxi))bis(7-metoxi-2-metileno-2,3-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5(11aH)-ona)).
- 10 Antimetabolitos de ARN/ADN: L-alanosina; 5-azacitidina; 5-fluorouracilo; acivicina; derivado de aminopterina ácido N-[2-cloro-5-[(2, 4-diamino-5-metil-6-quinazolinil)metil]amino]benzoil] L-aspártico (NSC 132483); derivado de aminopterina ácido N-[4-[(2, 4-diamino-5-etil-6-quinazolinil)metil]amino]benzoil] L-aspártico; derivado de aminopterina ácido N-[2-cloro-4-[(2, 4-diamino-6-pteridinil)metil]amino]benzoil] L-aspártico monohidratado; antifolato PT523 ((N^a-(4-amino-4-desoxipteroil)-N^b-hemifthaloi-L-ornitina)); antifol soluble de Baker (NSC 139105); dicloralil lawsona ((2-(3, 3-dicloroalil)-3-hidroxi-1,4-naftoquinona); brequinar; ftorafur ((profármaco; 5-fluoro-1-(tetrahidro-2-furil)-uracilo); 5,6-dihidro-5-azacitidina; metotrexato; derivado de metotrexato (ácido N-[4-[(2, 4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]-1-naftalenil]carbonil] L-glutámico); PALA ((N-(fosfonoacetil)-L-aspartato); pirazofurina; trimetrexato.
- 15 20 Antimetabolitos de ADN: 3-HP; 2'-desoxi-5-fluorouridina; 5-HP; α-TGDR (α-2'-desoxi-6-tioguanosina); glicinato de afidicolina; ara C (arabinósido de citosina); 5-aza-2'-desoxicitidina; β-TGDR (β-2'-desoxi-6-tioguanosina); ciclocitidina; guanazol; hidroxiurea; glicodaldehído de inosina; macbecina II; pirazoloimidazol; tioguanina; tiopurina.
- 25 25 Inhibidores de mitocondrias: pancratistatina; fenpanstatina; rodamina-123; edelfosina; succinato de d-alfa-tocoferol; compuesto 11β; aspirina; elipticina; berberina; cerulenina; GX015-070 (Obatoclax®; 1H-indol, 2-(2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metileno)-3-metoxi-2H-pirrol-5-il)-); celastrol (tripterina); metformina; verde brillante; ME-344.
- 30 30 Agentes antimitóticos: alocolchicina; auristatinas, tales como MMAE (monometil auristatina E) y MMAF (monometil auristatina F); halicondrina B; cemadotin; colchicina; derivado de colchicina (N-benzoil-deacetil benzamida); dolastatina-10; dolastatina-15; maitansina; maitansinoides, tales como DM1 (N₂'-deacetil-N₂'-(3-mercaptop-1-oxopropil)-maitansina); roroxina; paclitaxel; derivado de paclitaxel ((2'-N-[3-(dimetilamino)propil]glutaramato paclitaxel); docetaxel; tiocolchicina; tritilcisteína; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina.
- 35 40 Inhibidores de exportación nuclear: calistatina A; delactonmicina; KPT-185 (propan-2-il(Z)-3-[3-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-1-il]prop-2-enoato); kazusamicina A; leptolstatina; leptofuranina A; leptomicina B; ratjadone; verdinexor ((Z)-3-[3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-1-il]-N'-piridin-2-ilprop-2-enohidrazida).
- 45 45 Terapias hormonales: anastrozol; exemestano; arzoxifeno; bicalutamida; cetrorelix; degarelix; deslorelin; trilostano; dexametasona; flutamida; raloxifeno; fadrozol; toremifeno; fulvestrant; letrozol; formestano; glucocorticoides; doxercalciferol; carbonato de sevelámero; lasofoxifeno; acetato de leuprolida; megesterol; mifepristona; nilutamida; citrato de tamoxifeno; abarelix; prednisona; finasterida; rilostano; buserelina; hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH); histrelina; trilostano o modrastano; fosrelina; goserelina.

Cualquiera de estos agentes que incluyen, o que pueden modificarse para incluir, un sitio de unión a un anticuerpo y/o fragmento de unión puede incluirse en un ADC anti-cMet.

- 50 50 Los expertos en la técnica apreciarán además que los mecanismos de acción anteriores no son mutuamente excluyentes, y que en algunas modalidades puede ser conveniente utilizar ADC anti-cMet capaces de ejercer actividad antitumoral contra la expresión de cMet (en la presente descripción denominados tumores cMet+) o tumores que sobreexpresan cMet a través de más de un mecanismo de acción. Como ejemplo específico, tal ADC anti-cMet puede incluir un agente citotóxico y/o citostático que penetra en las células que es citotóxico y/o citostático tanto para tumores cMet+/que sobreexpresan como para células tumorales negativas para cMet unidas a un anticuerpo anti-cMet por medio de un conector escindible.

- 60 60 Por consiguiente, en algunas modalidades, los agentes citotóxicos y/o citostáticos incluidos en un ADC anti-cMet, tras la escisión del ADC, serán capaces de atravesar las membranas celulares ("agentes citostáticos y/o citotóxicos permeables a las células"). Los agentes citotóxicos y/o citostáticos específicos de interés, y/o los productos de escisión de los ADC que incluyen tales agentes, pueden analizarse para determinar la capacidad de atravesar las membranas celulares mediante el uso de métodos rutinarios conocidos por los expertos en la técnica. La permeabilidad (P) de las moléculas a través de una membrana se puede expresar como $P = KD/\Delta x$ donde K es el coeficiente de partición, D es el coeficiente de difusión y Δx es el grosor de la membrana celular. El coeficiente de difusión (D) es una medida de la velocidad de entrada al citoplasma en dependencia del peso molecular o el tamaño de una molécula. K es una medida de la solubilidad de la sustancia en lípidos. Un valor bajo de K describe una

molécula como el agua que no es soluble en lípidos. Gráficamente, se espera que la permeabilidad (P) en función del coeficiente de partición (K) aumente linealmente cuando D y Δx son constantes. (Walter y Gutknecht, 1986, "Permeability of small nonelectrolytes through lipid bilayer membranes," Journal of Membrane Biology 90:207-217; Diamond & Katz, 1974, "Interpretation of nonelectrolyte partition coefficients between dimyristoyl lecithin and water," Journal of Membrane Biology 17:121-154).

5 De acuerdo con la presente invención, el agente citotóxico y/o citostático es un agente antimitótico permeable a las células.

10 En la presente descripción se describe, que el agente citotóxico y/o citostático es una auristatina permeable a las células, tal como, por ejemplo, dolastatina-10 o MMAE.

15 En la presente descripción se describe, que el agente citotóxico y/o citostático es un agente de reticulación de ADN de unión a surcos menores que penetran en las células, tal como, por ejemplo, un dímero de pirrolobenzodiazepina ("PBD").

5.6.2. Conectores

20 En los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción, los agentes citotóxicos y/o citostáticos están unidos a la porción de unión al antígeno por medio de conectores. Los conectores pueden ser cortos, largos, hidrófobos, hidrófilos, flexibles o rígidos, o pueden estar compuestos de segmentos que cada uno tiene independientemente una o más de las propiedades mencionadas anteriormente, de modo que el conector puede incluir segmentos que tienen propiedades diferentes. Los conectores pueden ser polivalentes de modo que unan covalentemente más de un agente a un único sitio en el anticuerpo, o monovalentes de modo que unan covalentemente un agente único a un único sitio en el anticuerpo.

25 Como apreciarán los expertos en la técnica, los conectores unen los agentes citotóxicos y/o citostáticos a la porción de unión al antígeno al formar un enlace covalente al agente citotóxico y/o citostático en una ubicación y un enlace covalente a la porción de unión al antígeno en otra. Los enlaces covalentes se forman por reacción entre grupos funcionales en el conector y grupos funcionales en los agentes y la porción de unión al antígeno. Como se usa en la presente descripción, la expresión "conector" pretende incluir (i) formas no conjugadas del conector que incluyen un grupo funcional capaz de unir covalentemente el conector a un agente citotóxico y/o citostático y un grupo funcional capaz de enlazar covalentemente el conector a la porción de unión al antígeno tal como un anticuerpo; (ii) formas parcialmente conjugadas del conector que incluyen un grupo funcional capaz de unir covalentemente el conector a una porción de unión al antígeno tal como un anticuerpo y que está unido covalentemente a un agente citotóxico y/o citostático, o viceversa; y (iii) formas completamente conjugadas del conector que está unido covalentemente tanto a un agente citotóxico y/o citostático como a una porción de unión al antígeno tal como un anticuerpo. En algunos conectores y ADC descritos en la presente descripción, así como los sintones usados para conjugar agentes-conectores con anticuerpos, las porciones que comprenden los grupos funcionales en el conector y los enlaces covalentes formados entre el conector y el anticuerpo se ilustran específicamente como R^x y XY , respectivamente.

30 Los conectores que unen los agentes citotóxicos y/o citostáticos a la porción de unión al antígeno de un ADC anti-cMet pueden ser largos, cortos, flexibles, rígidos, de naturaleza hidrófila o hidrófoba, o pueden comprender segmentos que tienen características diferentes, tales como segmentos de flexibilidad, segmentos de rigidez, etc. El conector puede ser químicamente estable en entornos extracelulares, por ejemplo, químicamente estable en el torrente sanguíneo, o puede incluir enlaces que no son estables y liberan los agentes citotóxicos y/o citostáticos en el medio extracelular. En algunas modalidades, los conectores incluyen enlaces que se diseñan para liberar los agentes citotóxicos y/o citostáticos tras la internalización del ADC anti-cMet dentro de la célula. En algunas modalidades específicas, los conectores incluyen enlaces diseñados para escindirse y/o inmolarse o de cualquier otra manera descomponerse específicamente o no específicamente dentro de las células. En la técnica se conoce una amplia variedad de conectores útiles para unir fármacos a porciones de unión al antígeno tales como anticuerpos en el contexto de los ADC. Puede usarse cualquiera de estos conectores, así como también otros conectores, para unir los agentes citotóxicos y/o citostáticos a la porción de unión al antígeno de los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción.

35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 97

Los conectores son preferentemente, pero no necesariamente, químicamente estables en las condiciones fuera de la célula, y pueden diseñarse para escindirse, inmolarse y/o de cualquier otra manera degradarse específicamente dentro de la célula. Alternativamente, pueden usarse conectores que no están diseñados para escindirse o degradarse específicamente dentro de la célula. La elección del conector estable frente al inestable puede depender de la toxicidad del agente citotóxico y/o citostático. En la técnica se conoce una amplia variedad de conectores útiles para unir fármacos a anticuerpos en el contexto de los ADC. Cualquiera de estos conectores, así como también, otros conectores, puede usarse para unir los agentes citotóxicos y/o citostáticos al anticuerpo de los ADC descritos en la presente descripción.

5 Los conectores polivalentes ilustrativos que pueden usarse para unir muchos agentes citotóxicos y/o citostáticos a una sola molécula de anticuerpo se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2009/073445; WO 2010/068795; WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640. Por ejemplo, la tecnología de conector Fleximer desarrollada por Mersana y otros tiene el potencial de habilitar los ADC de alto DAR con buenas propiedades fisicoquímicas. Como se muestra más abajo la tecnología Mersana se basa en la incorporación de moléculas de fármaco en un esqueleto de poliacetal solubilizante a través de una secuencia de enlaces éster. La metodología proporciona ADC altamente cargados (DAR de hasta 20) mientras mantiene buenas propiedades fisicoquímicas.

10 Pueden encontrarse ejemplos adicionales de conectores de tipo dendrítico en los documentos US 2006/116422; US 2005/271615; de Groot y otros (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4490-4494; Amir y otros (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4494-4499; Shamis y otros (2004) *J. Am. Chem. Soc.* 126:1726-1731; Sun y otros (2002) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12:2213-2215; Sun y otros (2003) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11:1761-1768; King y otros (2002) *Tetrahedron Letters* 43:1987-1990.

15 20 25 Los conectores monovalentes ilustrativos que pueden usarse se describen, por ejemplo, en Nolting, 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology* 1045:71-100; Kitson y otros, 2013, *CROs/CMOs - Chemica Oggi - Chemistry Today* 31(4):30-38; Ducry y otros, 2010, *Bioconjugate Chem.* 21:5-13; Zhao y otros, 2011, *J. Med. Chem.* 54:3606-3623; la patente de Estados Unidos núm. 7, 223,837; la patente de Estados Unidos núm. 8, 568,728; la patente de Estados Unidos núm. 8, 535,678; y el documento WO2004010957.

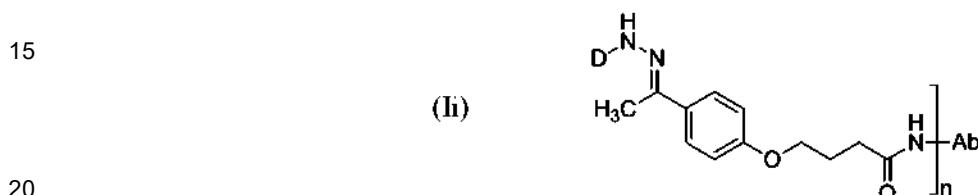
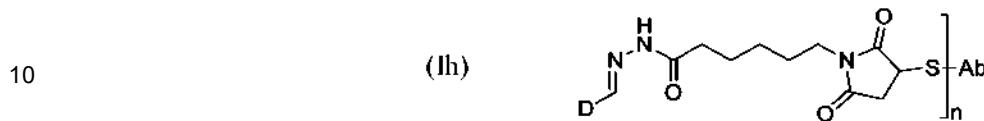
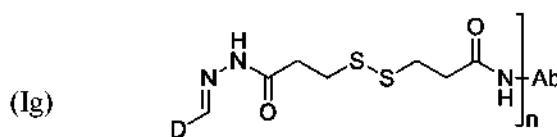
30 35 A modo de ejemplo y sin limitación, más abajo se describen algunos conectores escindibles y no escindibles que pueden incluirse en los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción.

5.6.2.1 Conectores escindibles

40 45 50 En ciertas modalidades, el conector seleccionado es escindible *in vivo*. Los conectores escindibles pueden incluir enlaces química o enzimáticamente inestables o degradables. Los conectores escindibles generalmente dependen de procesos dentro de la célula para liberar el fármaco, tal como la reducción del citoplasma, la exposición a condiciones ácidas en el lisosoma o la escisión por proteasas específicas u otras enzimas dentro de la célula. Los conectores escindibles generalmente incorporan uno o más enlaces químicos que pueden escindirse química o enzimáticamente mientras que el resto del conector no es escindible. En ciertos aspectos, un conector comprende un grupo químicamente lóbil tal como grupos hidrazona y/o disulfuro. Los conectores que comprenden grupos químicamente lábiles explotan las propiedades diferenciales entre el plasma y algunos compartimentos citoplasmáticos. Las condiciones intracelulares para facilitar la liberación del fármaco para los conectores que contienen hidrazona son el entorno ácido de los endosomas y lisosomas, mientras que los conectores que contienen disulfuro se reducen en el citosol, que contiene altas concentraciones de tiol, por ejemplo, glutatión. En ciertas modalidades, la estabilidad plasmática de un conector que comprende un grupo químicamente lóbil puede aumentarse al introducir impedimento estérico mediante el uso de sustituyentes cerca del grupo químicamente lóbil.

55 60 Los grupos lábiles al ácido, tales como la hidrazona, permanecen intactos durante la circulación sistémica en el entorno de pH neutro de la sangre (pH 7,3-7,5) y se someten a hidrólisis y liberan el fármaco una vez que el ADC se internaliza en los compartimentos levemente ácidos endosomales (pH 5,0-6,5) y lisosomales (pH 4,5-5,0) de la célula. Este mecanismo de liberación dependiente del pH se ha asociado con la liberación inespecífica del fármaco. Para aumentar la estabilidad del grupo hidrazona del conector, el conector puede variarse mediante modificación química, por ejemplo, sustitución, que permite la sintonización para lograr una liberación más eficiente en el lisosoma con una pérdida mínima en la circulación.

65 Los conectores que contienen hidrazona pueden contener sitios de escisión adicionales, tales como sitios de escisión lábiles a ácidos y/o sitios de escisión lábiles enzimáticamente, adicionales. Los ADC que incluyen conectores ilustrativos que contienen hidrazona incluyen las siguientes estructuras:

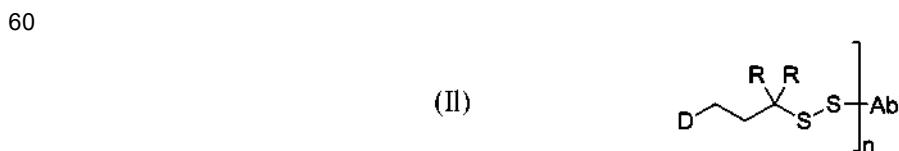
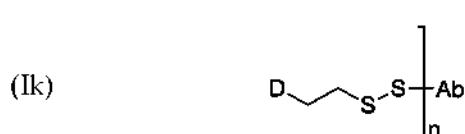
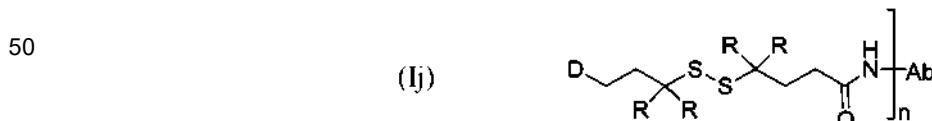


20 en donde D y Ab representan el agente citotóxico y/o citostático (fármaco) y el anticuerpo, respectivamente, y n representa el número de conectores de fármacos unidos al anticuerpo. En ciertos conectores como el conector (Ig), el conector comprende dos grupos escindibles: una porción disulfuro y una hidrazone. Para tales conectores, la liberación eficaz del fármaco libre no modificado requiere el pH ácido o reducción de disulfuro y un pH ácido. Se ha demostrado que los conectores tales como (Ih) y (II) son eficaces con un solo sitio de escisión de hidrazone.

30 Otros grupos lábiles a los ácidos que pueden incluirse en los conectores incluyen conectores que contienen cis-aconitilo. La química de cis-aconitilo usa un ácido carboxílico yuxtapuesto a un enlace amida para acelerar la hidrólisis de la amida en condiciones ácidas.

35 Los conectores escindibles pueden incluir además un grupo disulfuro. Los disulfuros son termodinámicamente estables a pH fisiológico y se diseñan para liberar el fármaco tras la internalización dentro de las células, en donde el citosol proporciona un entorno significativamente más reductor en comparación con el entorno extracelular. La escisión de enlaces disulfuro generalmente requiere la presencia de un cofactor de tiol citoplasmático, como el glutatión (reducido) (GSH), de modo que los conectores que contienen disulfuro sean razonablemente estables en la circulación, al liberar selectivamente el fármaco en el citosol. La proteína enzimática intracelular disulfuro isomerasa, o enzimas similares capaces de escindir enlaces disulfuro, pueden contribuir además a la escisión preferencial de enlaces disulfuro dentro de las células. Se informa que el GSH está presente en las células en el intervalo de 40 concentración de 0,5 a 10 mM en comparación con una concentración significativamente menor de GSH o cisteína, el tiol de bajo peso molecular más abundante, en circulación a aproximadamente 5 μ M. Las células tumorales, donde el flujo sanguíneo irregular conduce a un estado hipóxico, resultan en una actividad mejorada de las enzimas reductoras y, por lo tanto, concentraciones de glutatión incluso superiores. En ciertos aspectos, la estabilidad *in vivo* de un conector que contiene disulfuro puede mejorarse mediante la modificación química del conector, por ejemplo, el uso de impedimento estérico adyacente al enlace disulfuro.

45 Los ADC que incluyen conectores que contienen disulfuro ilustrativos incluyen las siguientes estructuras:



en donde D y Ab representan el fármaco y el anticuerpo, respectivamente, n representa el número de conectores de fármacos unidos al anticuerpo, y R se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno o alquilo, por ejemplo. En ciertos aspectos, el aumento del impedimento estérico adyacente al enlace disulfuro aumenta la estabilidad del conector. Las estructuras tales como (Ij) y (II) muestran una mayor estabilidad *in vivo* cuando uno o más grupos R se seleccionan de un alquilo inferior tal como metilo.

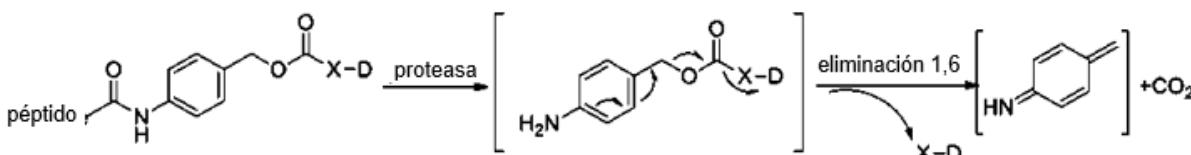
Otro tipo de conector escindible que puede usarse es un conector que es escindido específicamente por una enzima. Tales conectores están típicamente basados en péptidos o incluyen regiones peptídicas que actúan como sustratos para enzimas. Los conectores basados en péptidos tienden a ser más estables en plasma y medio extracelular que los conectores químicamente lábiles. Los enlaces peptídicos generalmente tienen una buena estabilidad en suero, ya que las enzimas proteolíticas lisosomales tienen una actividad muy baja en la sangre debido a los inhibidores endógenos y al valor desfavorablemente alto del pH de la sangre en comparación con los lisosomas. La liberación de un fármaco a partir de un anticuerpo se produce específicamente debido a la acción de proteasas lisosomales, por ejemplo, catepsina y plasmina. Estas proteasas pueden estar presentes a niveles elevados en ciertas células tumorales.

Los péptidos escindibles ilustrativos se seleccionan de tetrapéptidos tales como Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO:98), Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO:99) o dipéptidos tales como Val-Cit, Val-Ala, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Val-(D)Asp, Phe-Lys, Ile-Val, Asp-Val, His-Val, NorVal-(D)Asp, Ala-(D)Asp, Met-Lys, Asn-Lys, Ile-Pro, Me3Lys-Pro, PhenylGly-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys. Los dipéptidos se prefieren a los polipéptidos más largos debido a la hidrofobicidad de los péptidos más largos.

Se han descrito una variedad de conectores escindibles basados en dipéptidos útiles para unir fármacos como doxorubicina, mitomicina, campototecina, talisomicina y auristatina/miembros de la familia de auristatina a anticuerpos (véase, Dubowchik y otros, 1998, J. Org. Chem 67:1866-1872; Dubowchik y otros, 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341-3346; Walker y otros, 2002, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217-219; Walker y otros, 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4323-4327; y Francisco y otros, 2003, Blood 102:1458-1465, Dornina y otros, 2008, Bioconjugate Chemistry 19:1960-1963). Todos estos conectores de dipéptidos, o versiones modificadas de estos conectores de dipéptidos, pueden usarse en los ADC descritos en la presente descripción. Otros conectores de dipéptidos que pueden usarse incluyen los que se encuentran en los ADC como Brentuximab Vendotin SGN-35 de Seattle Genetics (Adcetris™), Seattle Genetics SGN-75 (anti-CD-70, Val-Cit-MMAF), Celldex Therapeutics glembatumumab (CDX-011) (anti-NMB, Val-Cit-MMAE) y Cytogen PSMA-ADC (PSMA-ADC-1301) (anti-PSMA, Val-Cit-MMAE).

Los conectores escindibles enzimáticamente pueden incluir un espaciador autoinmolativo para separar espacialmente el fármaco del sitio de escisión enzimática. La unión directa de un fármaco a un conector peptídico puede resultar en la liberación proteolítica de un aducto de aminoácidos del fármaco, lo que, por lo tanto, perjudica su actividad. El uso de un espaciador autoinmolativo permite la eliminación del fármaco completamente activo, químicamente no modificado, tras la hidrólisis del enlace amida.

Un espaciador autoinmolativo es el grupo alcohol bifuncional del *para*-aminobencílo, que está unido al péptido a través del grupo amino, lo que forma un enlace amida, mientras que los fármacos que contienen amina pueden estar unidos a través de funcionalidades carbamato con el grupo hidroxilo bencílico del conector (PABC). Los profármacos resultantes se activan tras la escisión mediada por proteasas, lo que conduce a una reacción de eliminación de 1,6 que libera el fármaco no modificado, dióxido de carbono y restos del grupo conector. El siguiente esquema muestra la fragmentación del éter de *p*-amidobencílo y la liberación del fármaco:

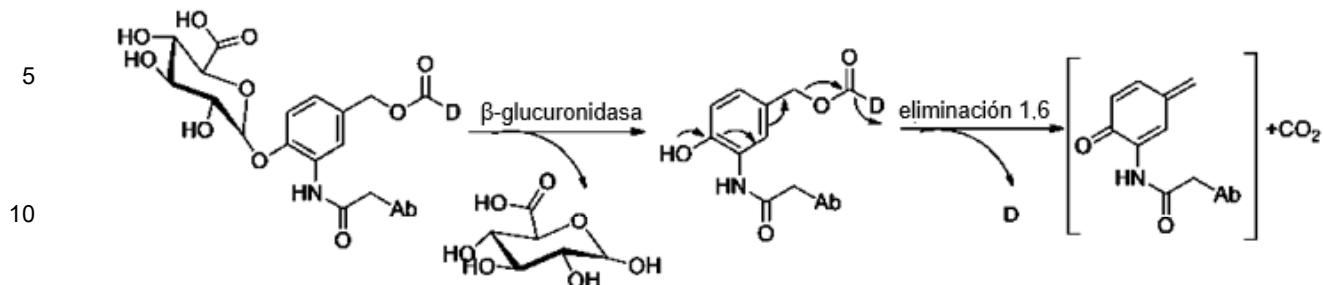


55 en donde X-D representa el fármaco no modificado.

Se han descrito además variantes heterocíclicas de este grupo autoinmolativo. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. US 7, 989,434.

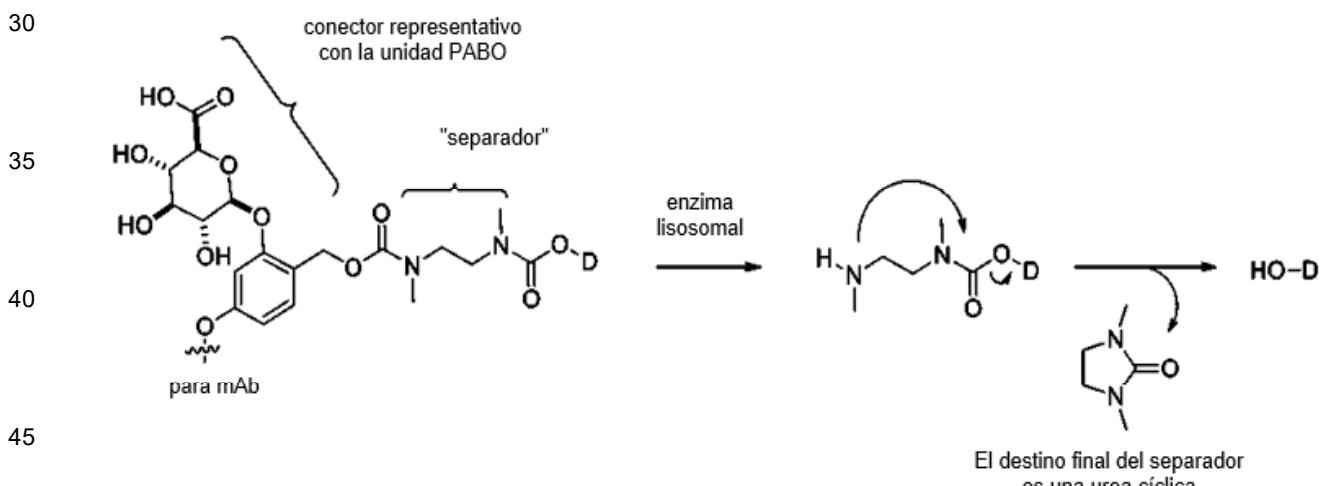
60 En algunos aspectos, el conector enzimáticamente escindible es un conector basado en ácido β -glucurónico. La liberación fácil del fármaco puede realizarse mediante la escisión del enlace glucosídico β -glucurónico por la enzima lisosomal β -glucuronidasa. Esta enzima está presente abundantemente dentro de los lisosomas y se sobreexpresa en algunos tipos de tumores, mientras que la actividad enzimática fuera de las células es baja. Los conectores basados en ácido β -glucurónico pueden usarse para evadir la tendencia de un ADC a experimentar agregación debido a la naturaleza hidrófila de los β -glucurónidos. En algunas modalidades, los conectores basados en ácido β -glucurónico se prefieren como conectores para los ADC unidos a fármacos hidrófobos. El siguiente esquema

muestra la liberación del fármaco del ADC que contiene un conector basado en ácido β -glucurónico:



15 Se ha descrito una variedad de conectores escindibles basados en ácido β -glucurónico útiles para unir fármacos tales como auristatinas, análogos de camptotecina y doxorrubicina, aglutinantes de surcos menores de CBI y psimberina a anticuerpos (véase, Nolting, Capítulo 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," En: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013; Jeffrey y otros, 2006, Bioconjug. Chem 17:831-840; Jeffrey y otros, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; y Jiang y otros, 2005, J. Am. Chem Soc. 127: 11254-11255). Todos estos conectores basados en ácido β -glucurónico pueden usarse en los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción.

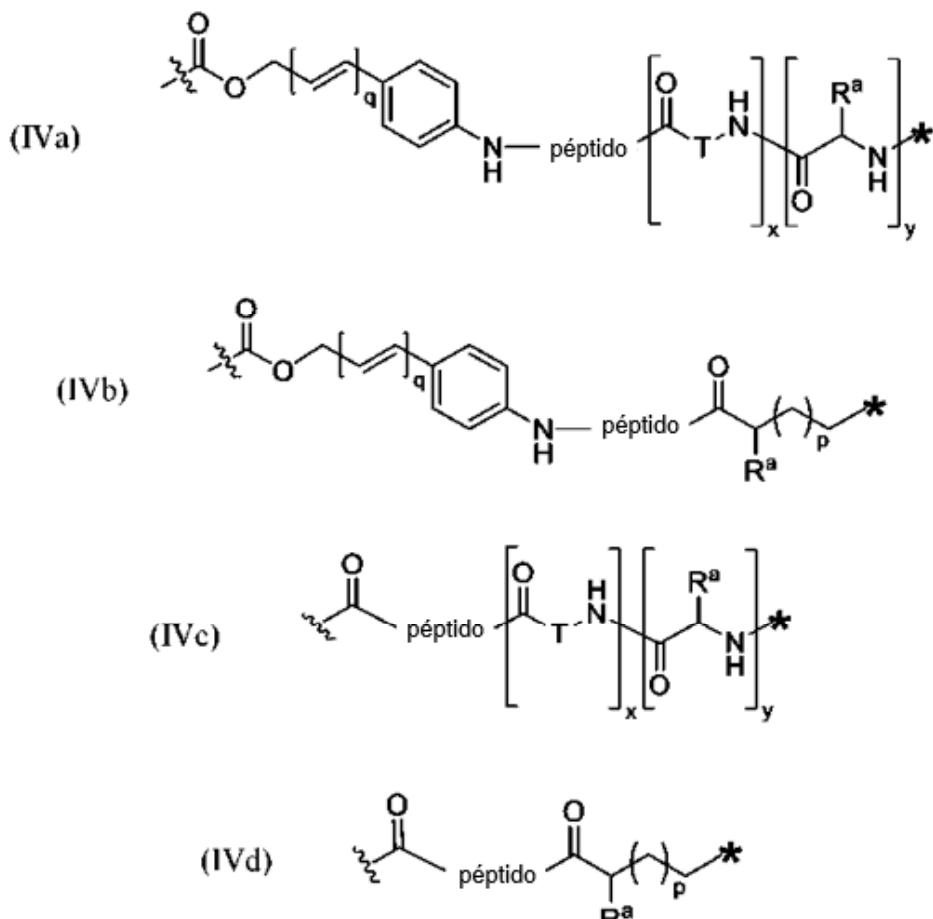
20 25 Además, los agentes citotóxicos y/o citostáticos que contienen un grupo fenol pueden unirse covalentemente a un conector a través del oxígeno fenólico. Uno de estos conectores, descrito en el documento WO 2007/089149, se basa en una metodología en la que se usa un "separador" de diaminoetano junto con grupos autoinmolativos tradicionales basados en "PABO" para suministrar fenoles. La escisión del conector se representa esquemáticamente más abajo, donde D representa un agente citotóxico y/o citostático que tiene un grupo hidroxilo fenólico.



45 50 Los conectores escindibles pueden incluir porciones o segmentos no escindibles, y/o segmentos o porciones escindibles pueden incluirse de cualquier otra manera en un conector no escindible para hacerlo escindible. Solo a modo de ejemplo, el polietilenglicol (PEG) y los polímeros relacionados pueden incluir grupos escindibles en el esqueleto de polímero. Por ejemplo, un conector de polietilenglicol o polimérico pueden incluir uno o más grupos escindibles tales como un disulfuro, una hidrazona o un dipéptido.

55 60 Otros enlaces degradables que pueden emplearse en conectores incluyen, pero no se limitan a, enlaces éster formados por la reacción de ácidos carboxílicos de PEG o ácidos carboxílicos de PEG activados con grupos alcoholes en un agente biológicamente activo, en donde tales grupos éster generalmente se hidrolizan en condiciones fisiológicas para liberar el agente biológicamente activo. Los enlaces hidrolíticamente degradables incluyen, pero no se limitan a, enlaces carbonato; enlaces imina que resultan de la reacción de una amina y un aldehído; enlaces éster fosfato formados al reaccionar un alcohol con un grupo fosfato; enlaces acetal que son el producto de reacción de un aldehído y un alcohol; enlaces ortoéster que son el producto de reacción de un formato y un alcohol; y enlaces oligonucleotídicos formados por un grupo fosforamidita, que incluyen pero no se limitan, al final de un polímero, y un grupo 5'-hidroxilo de un oligonucleótido.

65 En ciertos aspectos, el conector comprende una porción peptídica enzimáticamente escindible, por ejemplo, un conector que comprende la fórmula estructural (IVa), (IVb), (IVc) o (IVd):



o una sal del mismo, en donde:

el péptido representa un péptido (ilustrado C→N y que no muestra los "terminales" carboxi y amino) escindible por una enzima lisosomal;

T representa un polímero que comprende una o más unidades de etilenglicol o una cadena de alquíleno, o combinaciones de las mismas;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo, sulfonato y sulfonato de metilo:

p es un número entero que varía de 0 a 5:

ges 0 o 1:

x es 0 o 1;

yes 0 or 1;

representa el punto de unión del conector a un agente citotóxico y/o citostático; y

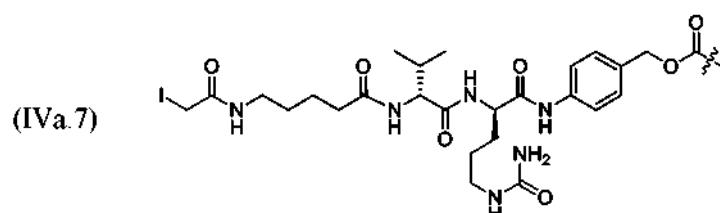
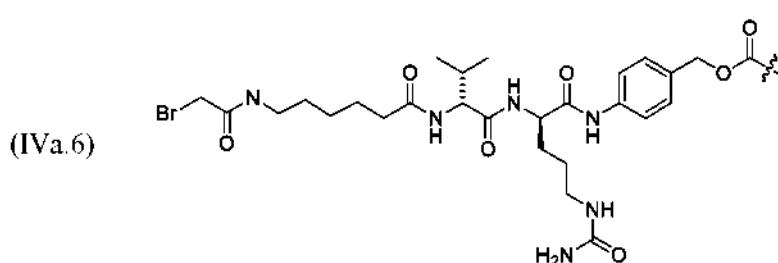
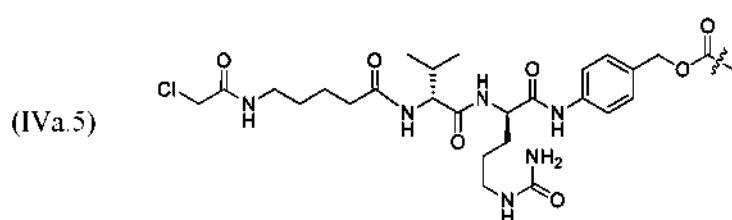
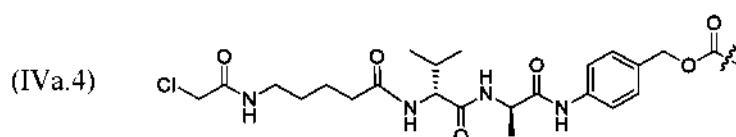
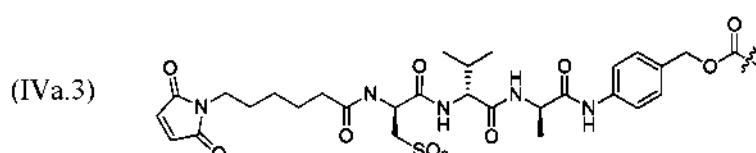
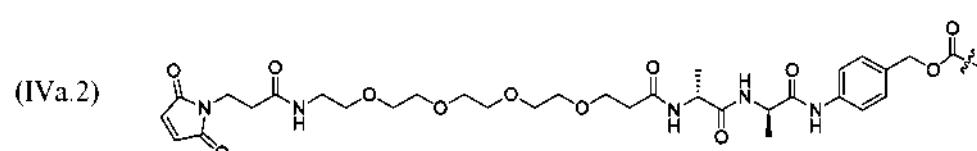
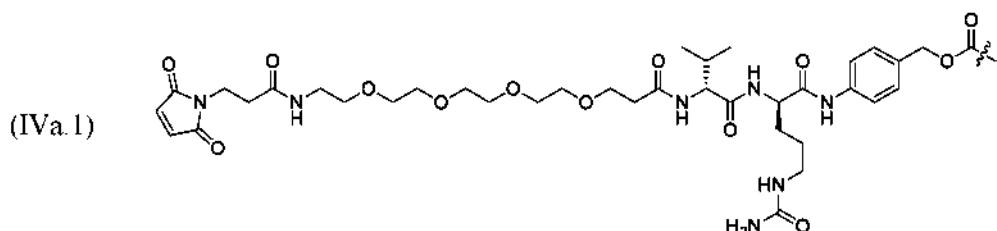
* representa el punto de unión al resto del conector

En ciertas modalidades, la enzima lisosomal se selecciona de catepsina B y β -glucuronidasa

60 En ciertos aspectos, el péptido se selecciona de un tripéptido o un dipéptido. En modalidades particulares, el dipéptido se selecciona de: Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Val-Lys; Ala-Lys; Phe-Cit; Leu-Cit; Ile-Cit; Phe-Arg y Trp-Cit. En ciertos aspectos, el péptido se selecciona de: Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; and Val-Ala y sales de los mismos.

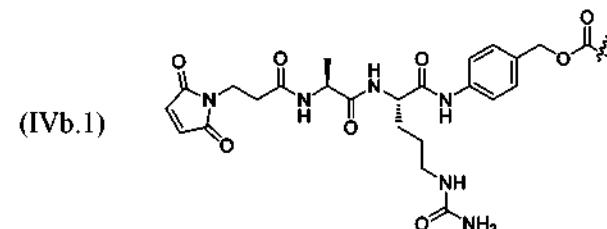
65

Los conectores ilustrativos de acuerdo con la fórmula estructural (IVa) que pueden incluirse en los ADC descritos en la presente descripción incluyen los conectores ilustrados más abajo (como se ilustra, los conectores incluyen un grupo adecuado para unir covalentemente el conector a un anticuerpo):



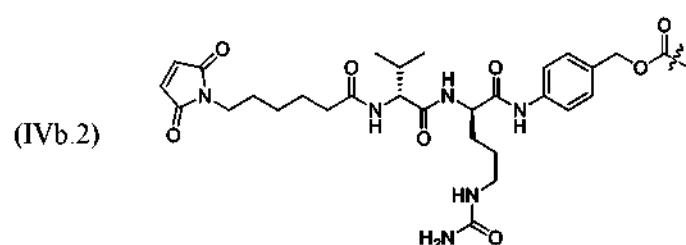
Los conectores ilustrativos de acuerdo con la fórmula estructural (IVb) que pueden incluirse en los ADC descritos en la presente descripción incluyen los conectores ilustrados más abajo (como se ilustra, los conectores incluyen un grupo adecuado para unir covalentemente el conector a un anticuerpo):

5



10

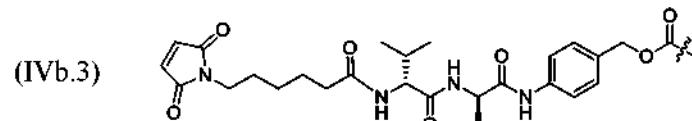
15



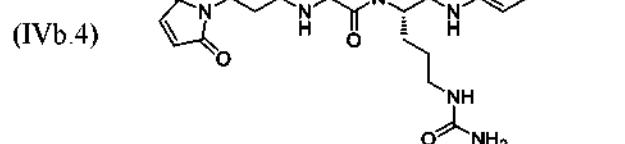
20

25

30

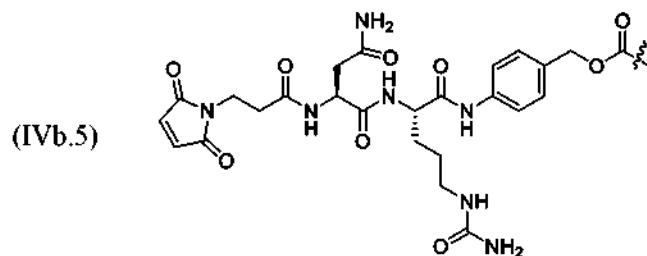


35



40

45



50

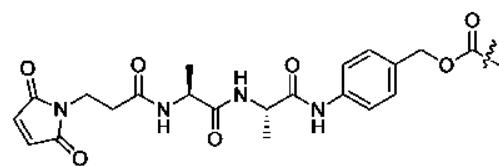
55

60

65

5

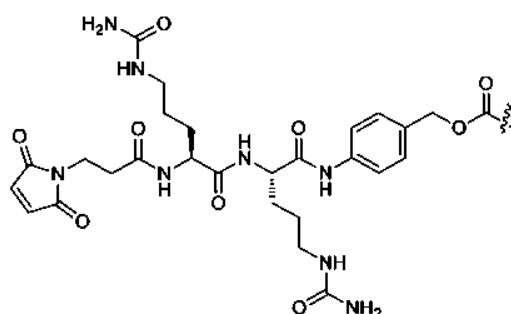
(IVb.6)



10

15

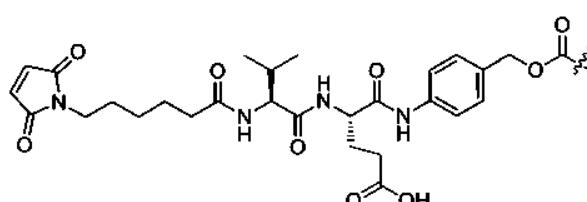
(IVb.7)



20

25

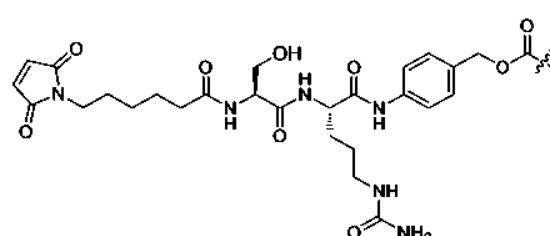
(IVb.8)



30

35

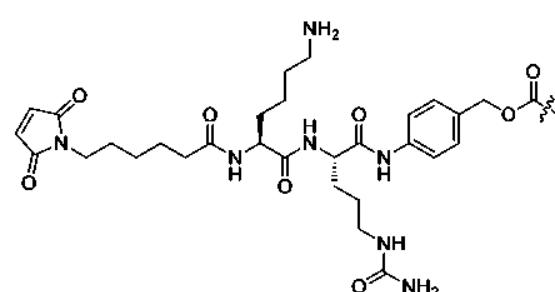
(IVb.9)



40

45

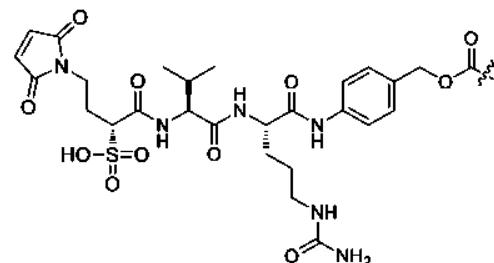
(IVb.10)



50

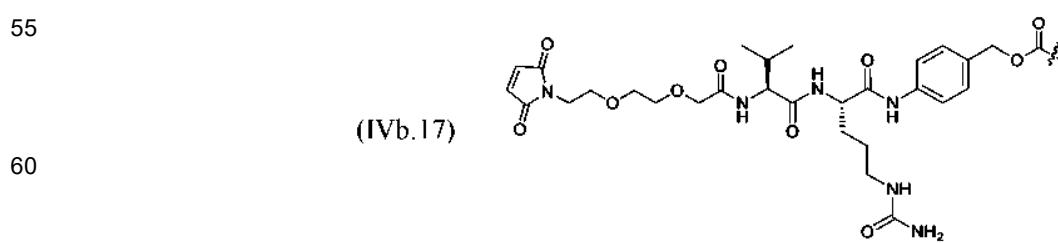
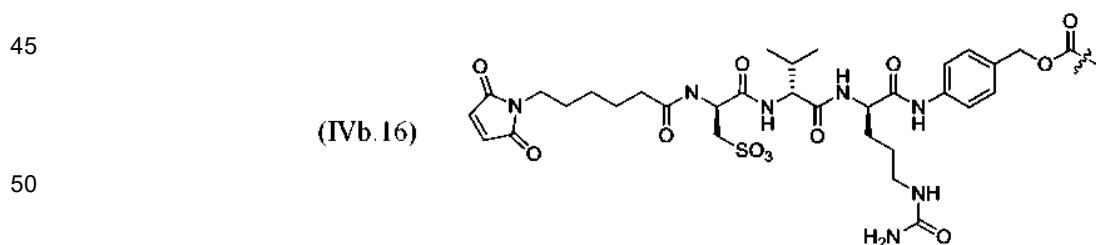
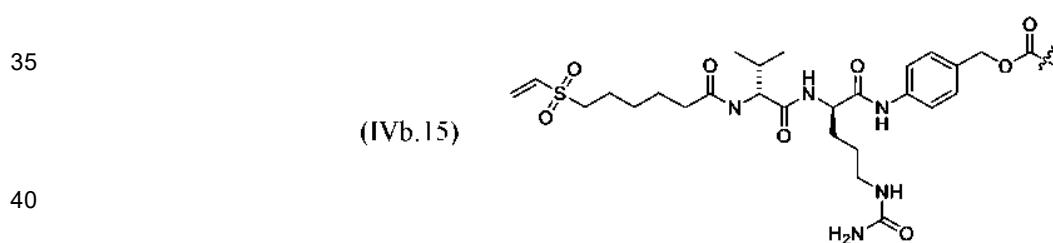
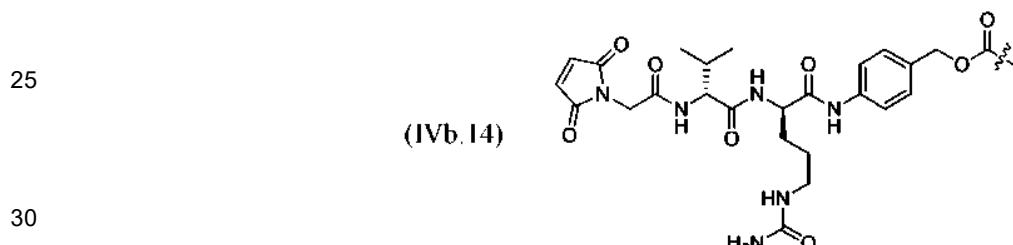
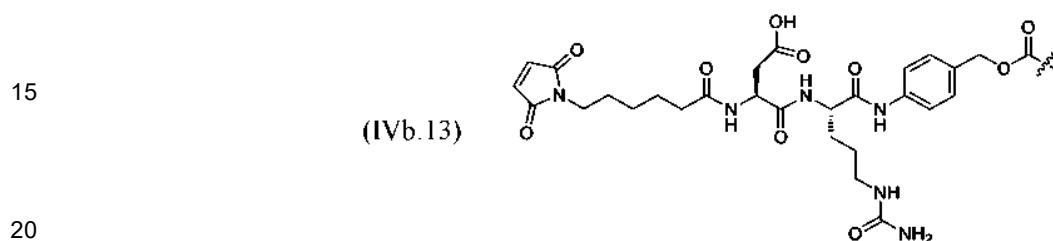
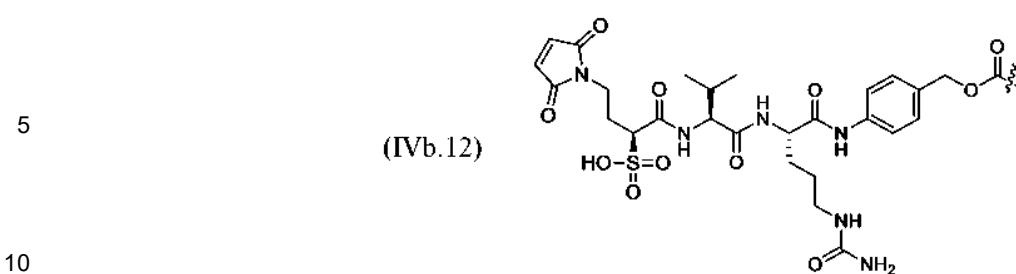
55

(IVb.11)



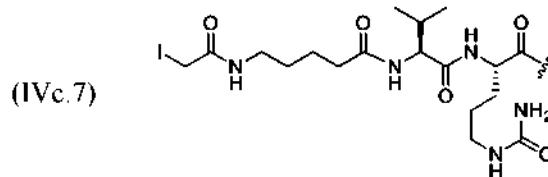
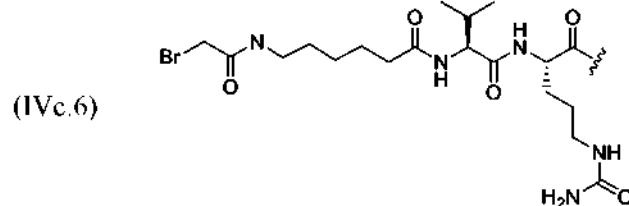
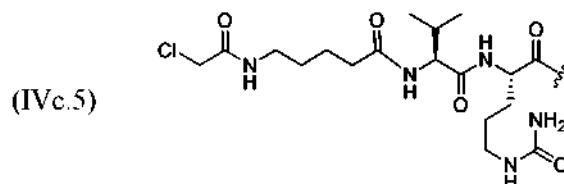
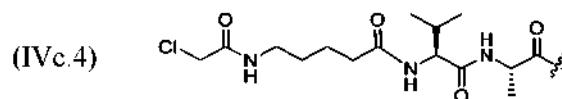
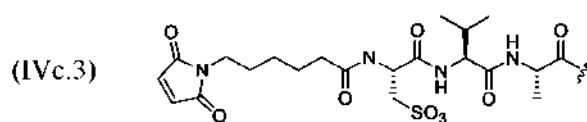
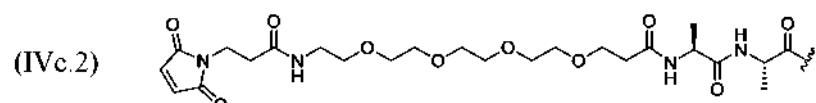
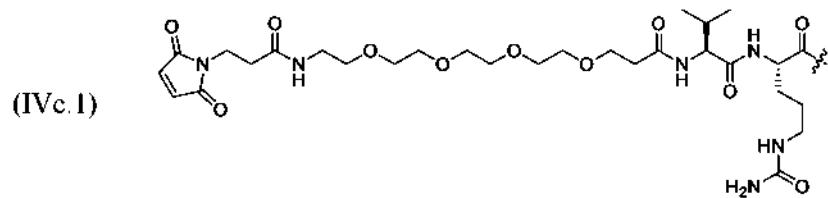
60

65



65 Los conectores ilustrativos de acuerdo con la fórmula estructural (IVc) que pueden incluirse en los ADC descritos en la presente descripción incluyen los conectores ilustrados más abajo (como se ilustra, los conectores incluyen un

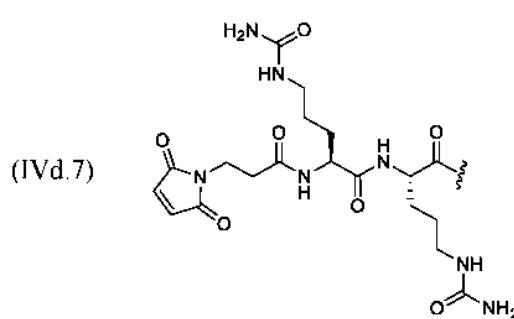
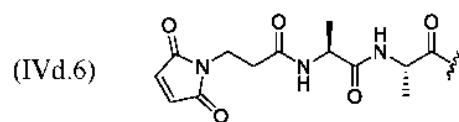
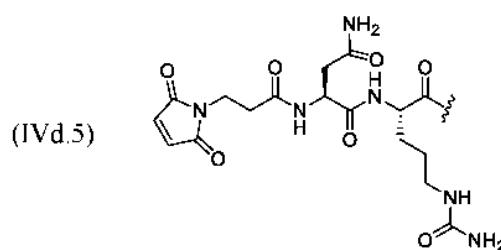
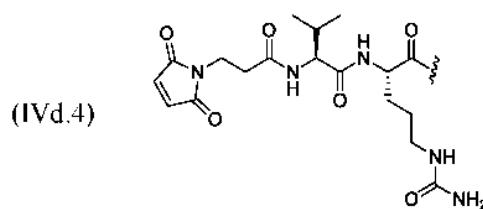
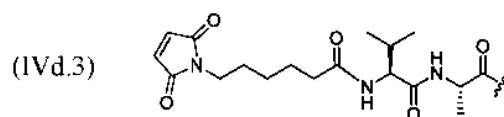
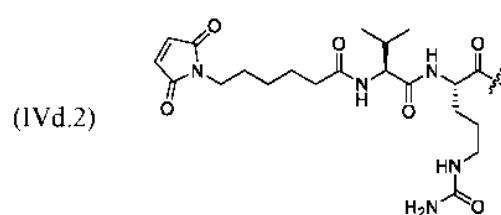
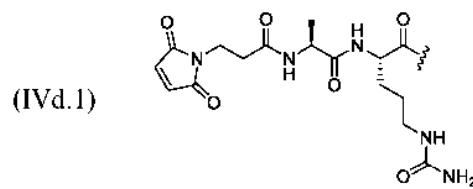
5 grupo adecuado para unir covalentemente el conector a un anticuerpo):



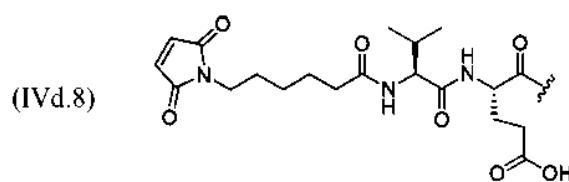
55 Los conectores ilustrativos de acuerdo con la fórmula estructural (IVd) que pueden incluirse en los ADC descritos en la presente descripción incluyen los conectores ilustrados más abajo (como se ilustra, los conectores incluyen un grupo adecuado para unir covalentemente el conector a un anticuerpo):

60

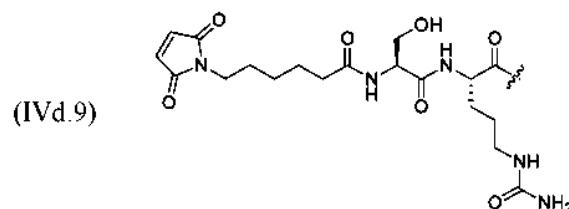
65



5

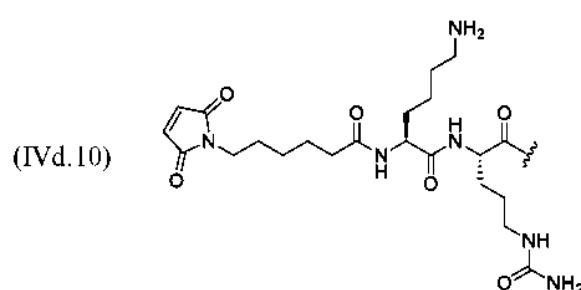


10



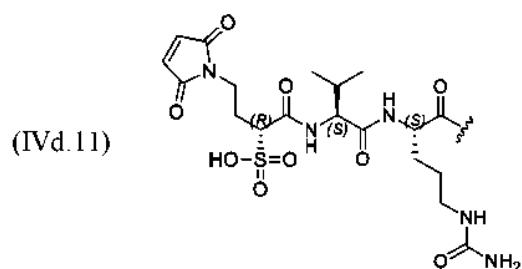
15

20



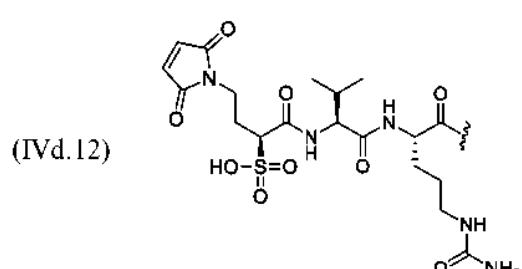
25

30



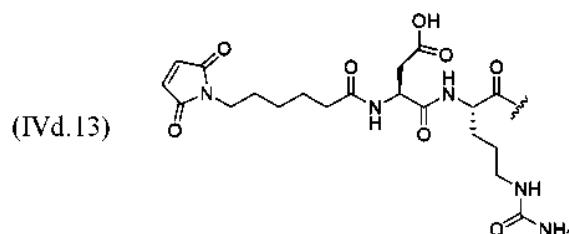
40

45



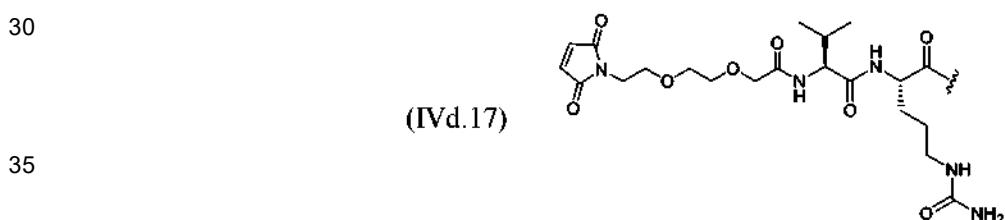
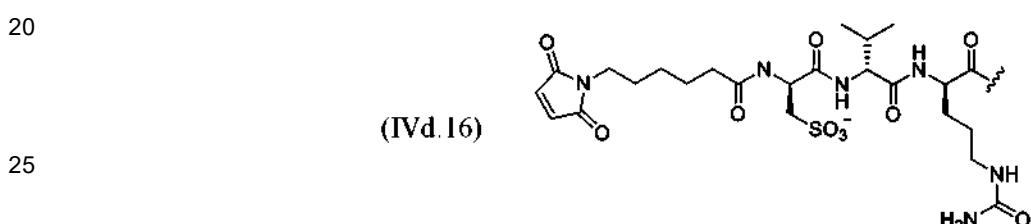
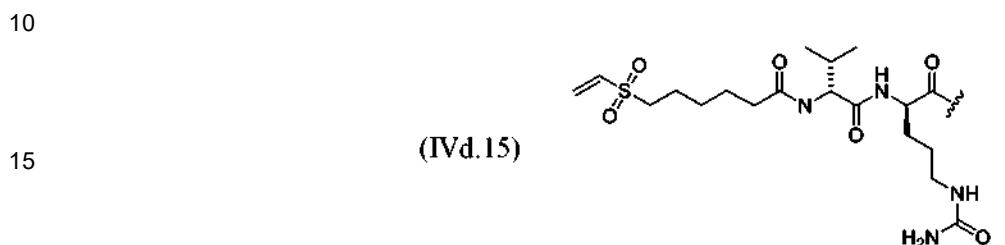
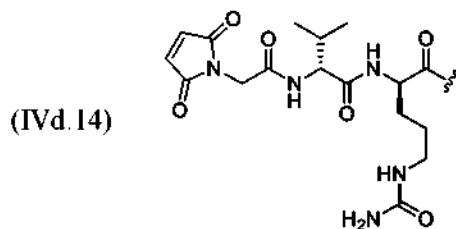
50

55



60

65



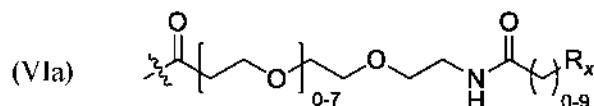
40 En ciertos aspectos, el conector que comprende la fórmula estructural (IVa), (IVb), (IVc) o (IVd) comprende además una porción de carbonato escindible por exposición a un medio ácido. En aspectos particulares, el conector está unido a través de un oxígeno a un agente citotóxico y/o citostático.

5.6.2.2 Conectores no escindibles

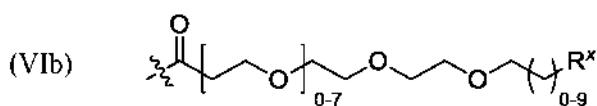
- 45 Aunque los conectores escindibles pueden proporcionar ciertas ventajas, los conectores del ADC descritos en la presente descripción no necesitan ser escindibles. Para los conectores no escindibles, la liberación del fármaco no depende de las propiedades diferenciales entre el plasma y algunos compartimentos citoplasmáticos. Se postula que la liberación del fármaco se produce después de la internalización del ADC a través de la endocitosis mediada por antígenos y el suministro al compartimento lisosómico, donde el anticuerpo se degrada al nivel de aminoácidos a través de la degradación proteolítica intracelular. Este proceso libera un derivado del fármaco, que está formado por el fármaco, el conector y el residuo de aminoácido al que se unió covalentemente el conector. Los metabolitos aminoácidos del fármaco de los conjugados con conectores no escindibles son más hidrófilos y, en general, menos permeables a la membrana, lo que conduce a menos efectos en la vecindad y menos toxicidades inespecíficas en comparación con los conjugados con un conector escindible. En general, los ADC con conectores no escindibles tienen mayor estabilidad en la circulación que los ADC con conectores escindibles. Los conectores no escindibles pueden ser cadenas de alqueno, o pueden ser de naturaleza polimérica, tales como, por ejemplo, aquellos basados en polímeros de polialquilenglicol, polímeros de amida, o pueden incluir segmentos de cadenas de alqueno, polialquilenglicos y/o polímeros de amida.
- 60 Se ha descrito una variedad de conectores no escindibles usados para unir fármacos a anticuerpos. Véase, Jeffrey y otros, 2006, Bioconjug. Chem. 17: 831-840; Jeffrey y otros, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; y Jiang y otros, 2005, J. Am. Chem Soc. 127: 11254-11255. Todos estos conectores pueden incluirse en los ADC descritos en la presente descripción.
- 65 En ciertos aspectos, el conector no es escindible *in vivo*, por ejemplo, un conector de acuerdo con la fórmula estructural (VIa), (VIb), (VIc) o (VID) (como se ilustra, los conectores incluyen un grupo adecuado para unir

covalentemente el conector a un anticuerpo:

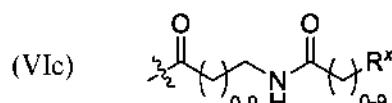
5



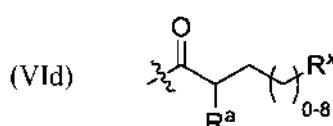
10



15



20



25

o sales de los mismos, en donde:

30

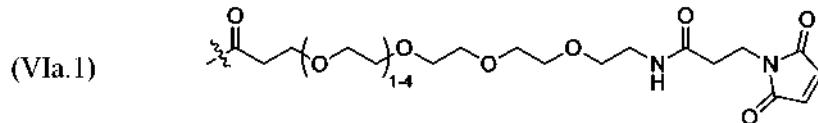
R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo, sulfonato y sulfonato de metilo;

35

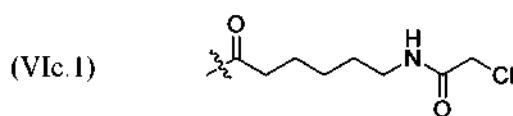
R^x es una porción que incluye un grupo funcional capaz de unir covalentemente el conector a un anticuerpo; y

Los conectores ilustrativos de acuerdo con la fórmula estructural (VIa)-(VID) que pueden incluirse en los ADC descritos en la presente descripción incluyen los conectores ilustrados más abajo (como se ilustra, los conectores incluyen un grupo adecuado para unir covalentemente el conector a un anticuerpo, y "

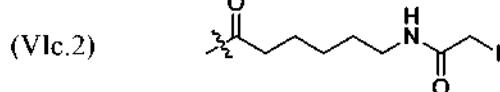
40



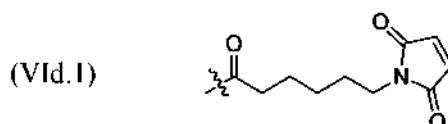
45



50

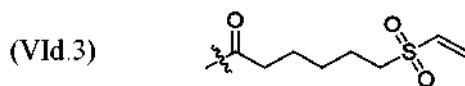
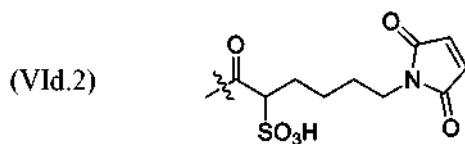


55



60

65

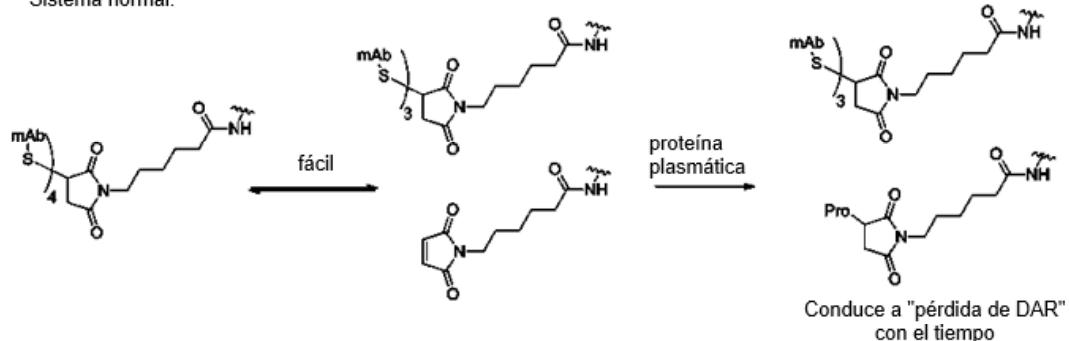


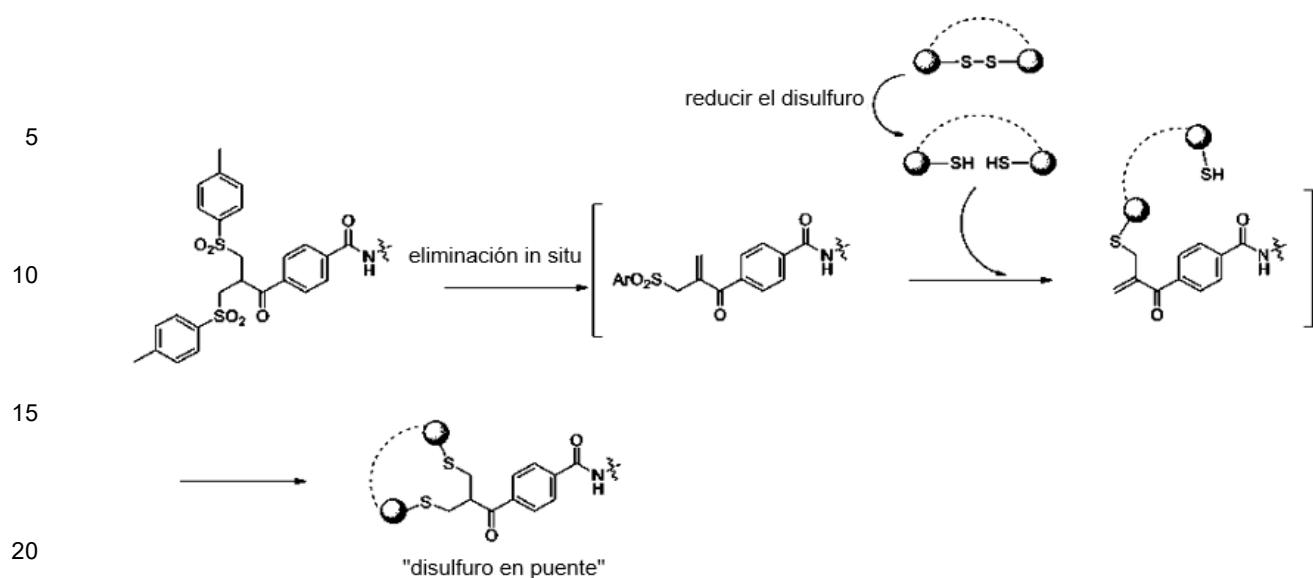
5.6.2.3. Grupos usados para unir conectores a anticuerpos

15 Una variedad de grupos puede usarse para unir los sintones de conector-fármaco a los anticuerpos para producir los ADC. Los grupos de unión pueden ser de naturaleza electrofílica e incluyen: grupos maleimida, disulfuros activados, ésteres activos tales como ésteres de NHS y ésteres de HOBr, haloformatos, haluros de ácido, haluros de alquilo y bencílico tales como haloacetamidas. Como se discute más abajo, existen además tecnologías emergentes relacionadas con maleimidas "autoestabilizantes" y "disulfuros de puentes" que pueden usarse de acuerdo con la divulgación. El grupo específico usado dependerá, en parte, del sitio de unión al anticuerpo.

20 Un ejemplo de un grupo maleimida "autoestabilizante" que se hidroliza espontáneamente en condiciones de conjugación de anticuerpos para dar unas especies de ADC con estabilidad mejorada se representa en el esquema más abajo. Véase el documento US20130309256 A1; también Lyon y otros, Nature Biotech publicado en línea, doi: 10.1038/nbt.2968).

25 Sistema normal:





5 aspectos, el conector incorpora porciones químicas que reducen la agregación de los ADC durante el almacenamiento y/o uso. Un conector puede incorporar grupos polares o hidrófilos, tales como grupos cargados o grupos que se cargan en pH fisiológico para reducir la agregación de los ADC. Por ejemplo, un conector puede incorporar grupos cargados tales como sales o grupos que desprotonan, por ejemplo, carboxilatos, o protonan, por ejemplo, aminas, a pH fisiológico.

10 Los conectores polivalentes ilustrativos que se ha informado que producen DAR tan altos como 20 que pueden usarse para unir numerosos agentes citotóxicos y/o citostáticos a un anticuerpo se describen en los documentos WO 2009/073445; WO 2010/068795; WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640.

15 En aspectos particulares, la agregación de los ADC durante el almacenamiento o uso es inferior a aproximadamente el 10 % según se determina por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). En aspectos particulares, la agregación de los ADC durante el almacenamiento o uso es inferior a 10 %, tal como inferior a aproximadamente el 5 %, inferior a aproximadamente el 4 %, inferior a aproximadamente el 3 %, inferior a aproximadamente el 2 %, inferior a aproximadamente el 1 %, inferior a aproximadamente el 0,5 %, inferior a aproximadamente el 0,1 %, o incluso más bajo, según se determina por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

20 5.6.3. ABBV-399

25 Como se describe a lo largo de la descripción, ABBV-399 es un ADC compuesto por el anticuerpo dirigido a cMet ABT-700 (PR-1266688, h224G11) conjugado con la potente citotoxina monometil auristatina E (MMAE) a través de un conector de valina citrulina (vc). ABBV-399 se ha usado en un ensayo clínico de fase 1 (véase, ejemplo 16) con un DAR de 3,1.

30 25 En modalidades alternativas, el ABBV-399 puede usarse en una relación E2/E4 1:1, que corresponde a un DAR promedio de 3,0. En otras palabras, el ABBV-399 se usa como una composición que comprende una relación 1:1 de las fracciones purificadas E2 y E4 del conjugado de fármaco con anticuerpo.

35 30 5.6.4. ABT-700 PBD

40 ABT-700 (S238C)-PBD (numeración de Kabat) es lo mismo que ABT-700 (S239C)-PBD (numeración de Eu) y se compone de dos moléculas de fármaco PBD-conector conjugadas por cys con un mAb ABT-700 diseñado. El proceso de conjugación consiste en una reducción cuantitativa de los disulfuros diseñados genéticamente e intercatenarios. La mezcla de reducción luego se purifica para eliminar el exceso de reactivo y sus subproductos, seguido de la oxidación cuantitativa de los disulfuros intercatenarios y después la conjugación con un exceso de fármaco PBD-conector. Después de inactivar, la mezcla de reacción se purifica y se intercambia con tampón para producir ABT-700 (S238C)-PBD. Se han identificado parámetros de reacción para proporcionar un conjugado con >80 % de carga de fármaco DAR2.

45 40 La secuencia de ABT-700 PBD, que lleva una mutación S238C (numeración Kabat) (equivalente a la mutación S239C en la numeración Eu), es la siguiente (las CDR están subrayadas; el sistema de numeración es Kabat; y la mutación S238C está representada por C (negrita, subrayada y cursiva):

50 45 Secuencia de aminoácidos (10 AA por grupo, 5 grupos por línea)

Cadena pesada (SEQ ID NO: 171) (las secuencias de las CDR subrayadas divulgadas como las SEQ ID NOS 173-175, respectivamente, en orden de aparición):

50	QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKAS <u>GYIFT</u>	AYTMHWVRQA	PGQGLEWMG <u>W</u>	50
	<u>I</u> KPNNGLANY	<u>A</u> QKF <u>Q</u> GRVTM	TRDTSISTAY	MELSRLRSDD	TAVYYCAR <u>S</u> E	100
	<u>I</u> TTE <u>F</u> DYWGQ	GTLTVSSAS	TKGPSVFPLA	PPSKSTSGGT	AALGCLVK <u>DY</u>	150
	FPEPVT <u>V</u> SWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGT <u>Q</u> TYI	200
55	CNVNH <u>K</u> PSNT	KVDKRVEPKS	CDCHCPCPA	PELLGGP <u>CVF</u>	LFPPKPKDTL	250
	MISRTPEVTC	VVVDVS <u>HEDP</u>	EVKFNWYVDG	VEVHN <u>A</u> KT <u>KP</u>	REQYNST <u>YR</u>	300
	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISK <u>A</u> KG	QPREPQVYTL	350
60	PPSREEMTKN	QVSLTCLVK <u>G</u>	FYPSDI <u>AVEW</u>	ESNGQPENNY	KTPPPVLDSD	400
	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQ <u>K</u> SL	SLS <u>PG</u>	445

Cadena ligera (SEQ ID NO: 172) (las secuencias de las CDR subrayadas divulgadas como SEQ ID NOS 176-178, respectivamente, en orden de aparición):

5 DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 50
 LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
 TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

10 5.7. Métodos de fabricación de conjugados de fármacos con anticuerpos anti-cMet

15 Los ADC descritos en la presente descripción pueden sintetizarse mediante el uso de productos químicos que son bien conocidos. Los productos químicos seleccionados dependerán, entre otras cosas, de la identidad del agente o agentes citotóxicos y/o citostáticos, el conector y los grupos usados para unir el conector al anticuerpo. Generalmente, los ADC de acuerdo con la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



20 donde D, L, Ab, XY y n son como se definen anteriormente, y R R^x y R^y representan grupos complementarios capaces de formar uniones covalentes uno con el otro, como se discutió anteriormente.

25 Las identidades de los grupos R^x y R^y dependerán del producto químico usado para unir el sintón conector D-L-R^x al anticuerpo. Generalmente, el producto químico usado no debería alterar la integridad del anticuerpo, por ejemplo, su capacidad para unirse a su diana. Preferentemente, las propiedades de unión del anticuerpo conjugado se parecerán mucho a las del anticuerpo no conjugado. Una variedad de productos químicos y técnicas para conjugar moléculas a moléculas biológicas tales como anticuerpos se conocen bien en la técnica y, en particular, a anticuerpos. Véase, por ejemplo, Amon y otros, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy," en: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld y otros Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985; Hellstrom y otros, "Antibodies For Drug Delivery," en: Controlled Drug Delivery, Robinson y otros Eds., Marcel Dekker, Inc., 2da Ed. 1987; Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," en: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera y otros, Eds., 1985; "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," en: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin y otros, Eds., Academic Press, 1985; Thorpe y otros, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58; Publicación de PCT WO 89/12624. Cualquiera de estos productos químicos puede usarse para unir los sintones a un anticuerpo.

30 35 Un número de grupos funcionales R^x y productos químicos útiles para unir sintones a residuos de lisina accesibles se conocen e incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, ésteres de NHS e isocianatos.

40 40 Un número de grupos funcionales R^x y productos químicos útiles para unir sintones a grupos sulfhidrilos libres accesibles de residuos de cisteína se conocen e incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, haloacetilos y maleimidas.

45 Sin embargo, los productos químicos de conjugación no se limitan a los grupos de cadenas laterales disponibles. Las cadenas laterales tales como las aminas pueden convertirse en otros grupos útiles, tales como los hidroxilos, al unir una molécula pequeña apropiada a la amina. Esta estrategia puede usarse para aumentar el número de sitios de enlace disponibles en el anticuerpo mediante la conjugación de pequeñas moléculas multifuncionales con cadenas laterales de residuos de aminoácidos accesibles del anticuerpo. Los grupos funcionales R^x adecuados para unir covalentemente los sintones a estos grupos funcionales "convertidos" se incluyen después en los sintones.

50 50 Un anticuerpo puede diseñarse además para incluir residuos de aminoácidos para la conjugación. Un enfoque para diseñar anticuerpos que incluyen residuos de aminoácidos no codificados genéticamente útiles para conjugar fármacos en el contexto de los ADC se describe por Axup y otros, 2012, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 109(40):16101-16106, como lo son los productos químicos y los grupos funcionales útiles para unir los sintones a los aminoácidos no codificados.

55 60 Típicamente, los sintones están unidos a las cadenas laterales de residuos de aminoácidos del anticuerpo, que incluyen, por ejemplo, el grupo amino primario de residuos de lisina accesibles o el grupo sulfhidrilo de residuos de cisteína accesibles. Pueden obtenerse grupos sulfhidrilo libres mediante reducción de los enlaces disulfuro intercatenarios.

65 65 Para enlaces donde R^y es un grupo sulfhidrilo (por ejemplo, cuando R^x es una maleimida), el anticuerpo es generalmente primero reducido total o parcialmente para interrumpir puentes disulfuro intercatenarios entre residuos de cisteína. Los residuos de cisteína específicos y los puentes disulfuro intercatenarios que pueden reducirse para la unión de los sintones fármaco-conector que incluyen un grupo adecuado para la conjugación a un grupo sulfhidrilo para el anticuerpo ilustrativo ABT-700, incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, los residuos C221, C223, C225 y C228 en la cadena pesada de IgG1 humana, y residuo C218 sobre la cadena ligera de Ig kappa humana del ABT-

700 divulgado en la presente descripción.

Los residuos de cisteína para la unión del sintón que no participan en puentes disulfuro pueden diseñarse en un anticuerpo mediante la mutación de uno o más codones. Estas cisteínas no apareadas proporcionan un grupo sulfhidrilo adecuado para la conjugación. Las posiciones preferidas para incorporar cisteínas diseñadas incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, las posiciones S112C, S113C, A114C, S115C, A176C, S180C, S252C, V286C, V292C, S357C, A359C, S398C, S428C (numeración de Kabat) en la cadena pesada de IgG1 humana y las posiciones V110C, S114C, S121C, S127C, S168C, V205C (numeración de Kabat) sobre la cadena ligera de Ig kappa humana (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 7,521,541, la patente de Estados Unidos núm. 7,855,275 y la patente de Estados Unidos núm. 8,455,622).

Como apreciarán los expertos en la técnica, el número de agentes citotóxicos y/o citostáticos unidos a una molécula de anticuerpo puede variar, de modo que una preparación de ADC puede ser de naturaleza heterogénea, donde algunos anticuerpos en la preparación contienen un agente unido, algunos dos, algunos tres, etc. (y algunos ninguno). El grado de heterogeneidad dependerá, entre otras cosas, de los productos químicos usados para unir los agentes citotóxicos y/o citostáticos. Por ejemplo, cuando los anticuerpos se reducen para producir grupos sulfhidrilo para la unión, a menudo se producen mezclas heterogéneas de anticuerpos que tienen cero, 2, 4, 6 u 8 agentes unidos por molécula. Además, al limitar la relación molar del compuesto de unión, a menudo se producen anticuerpos que tienen cero, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 agentes unidos por molécula. Por lo tanto, se entenderá que, en dependencia del contexto, las relaciones fármaco-a-anticuerpo (DAR) establecidas pueden ser promedios para una colección de anticuerpos. Por ejemplo, "DAR4" se refiere a una preparación de ADC que no se ha sometido a purificación para aislar picos de DAR específicos y comprende una mezcla heterogénea de moléculas de ADC que tienen diferentes números de agentes citostáticos y/o citotóxicos unidos por anticuerpo (por ejemplo, 0, 2, 4, 6, 8 agentes por anticuerpo), pero tiene una relación promedio de fármaco-a-anticuerpo de 4. De forma similar, "DAR8" se refiere a una preparación de ADC heterogénea en la que la relación promedio de fármaco-a-anticuerpo es 8.

Las preparaciones heterogéneas de ADC pueden procesarse, por ejemplo, mediante cromatografía de interacción hidrófoba ("HIC") para producir preparaciones enriquecidas en un ADC que tenga un DAR de interés especificado (o una mezcla de dos o más DARS especificados). Dichas preparaciones enriquecidas se diseñan en la presente descripción como "EX," donde "E" indica que la preparación de ADC se ha procesado y está enriquecida en un ADC que tiene un DAR específico y "X" representa el número de agentes citostáticos y/o citotóxicos unidos por molécula de ADC. Las preparaciones enriquecidas en una mezcla de ADC que tienen dos DAR específicos se denominan "EX/EY," tres DAR específicos "EX/EY/EZ" etc., donde "E" indica que la preparación de ADC se ha procesado para enriquecer los DAR especificados y "X," "Y" y "Z" representan los DAR enriquecidos. Como ejemplos específicos, "E2" se refiere a una preparación de ADC que se ha enriquecido para contener principalmente ADC que tienen dos agentes citostáticos y/o citotóxicos unidos por molécula de ADC. "E4" se refiere a una preparación de ADC que se ha enriquecido para contener principalmente ADC que tienen cuatro agentes citostáticos y/o citotóxicos unidos por molécula de ADC. "E2/E4" se refiere a una preparación de ADC que se ha enriquecido para contener principalmente dos poblaciones de ADC, una que tiene dos agentes citostáticos y/o citotóxicos unidos por molécula de ADC y otra que tiene cuatro agentes citostáticos y/o citotóxicos unidos por molécula de ADC.

Como se usa en la presente descripción, las preparaciones "E" enriquecidas generalmente serán al menos aproximadamente 80 % puras en los ADC DAR indicados, aunque niveles más altos de pureza, tales como purezas de al menos aproximadamente 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, o incluso más alto, pueden ser obtenibles y convenientes. Por ejemplo, una preparación "EX" generalmente será al menos aproximadamente 80 % pura en ADC que tienen agentes citostáticos y/o citotóxicos X unidos por molécula de ADC. Para preparaciones enriquecidas de "orden superior", tales como, por ejemplo, preparaciones "EX/EY", la suma total de ADC que tienen agentes citostáticos y/o citotóxicos X e Y unidos por molécula de ADC generalmente comprenderán al menos aproximadamente 80 % de los ADC totales en la preparación. De manera similar, en una preparación enriquecida "EX/EY/EZ", la suma total de los ADC que tienen agentes citostáticos y/o citotóxicos X, Y Z unidos por molécula de ADC comprenderá al menos aproximadamente 80 % del total de ADC en la preparación.

La pureza puede evaluarse mediante una variedad de métodos, como se conoce en la técnica. Como ejemplo específico, una preparación de ADC puede analizarse mediante HPLC u otra cromatografía y la pureza puede evaluarse al analizar áreas bajo las curvas de los picos resultantes. Los métodos de cromatografía específicos que pueden emplearse para evaluar la pureza de las preparaciones de ADC se proporcionan en el ejemplo 6.

La figura 2 ilustra el Proceso I, que se usa para obtener un DAR de 3,1. La figura 3 ilustra el Proceso II, que se usó para obtener una relación E2/E4 1:1.

En la sección de ejemplos se proporcionan métodos específicos para obtener mezclas heterogéneas de ADC que comprenden el anticuerpo humanizado huM25 que tiene un DAR promedio de 4, así como también, preparaciones altamente purificadas que contienen 2 y 4 agentes unidos. Estos métodos específicos pueden modificarse mediante el uso de habilidades rutinarias para obtener ADC heterogéneos y/u homogéneos que comprenden otros anticuerpos anti-cMet, conectores y/o agentes citotóxicos y/o citostáticos.

Después de la conjugación de vcMMAE con ABT-700, se usa una etapa de proceso adicional para reducir la relación promedio de fármaco-a-anticuerpo (DAR) de aproximadamente 5 a aproximadamente 3, lo que resulta en un producto farmacológico más homogéneo con menos moléculas de MMAE conjugadas con el anticuerpo. Esta estrategia se implementó para reducir el número de moléculas de fármacos unidas al ABBV-399, lo que puede 5 mejorar su tolerabilidad, ya que las moléculas de fármacos de alto orden pueden contribuir de manera desproporcionada a la toxicidad.

5.8. Composiciones

- 10 Los ADC descritos en la presente descripción pueden estar en forma de composiciones que comprenden el ADC y uno o más portadores, excipientes y/o diluyentes. Las composiciones pueden formularse para usos específicos, tales como para usos veterinarios o usos farmacéuticos en humanos. La forma de la composición (por ejemplo, polvo seco, formulación líquida, etc.) y los excipientes, diluyentes y/o portadores usados dependerán de los usos previstos del anticuerpo y/o ADC y, para usos terapéuticos, el modo de administración.
- 15 Para usos terapéuticos, las composiciones pueden suministrarse como parte de una composición farmacéutica estéril que incluye un portador farmacéuticamente aceptable. Esta composición puede estar en cualquier forma adecuada (en dependencia del método deseado de administrar a un paciente). La composición farmacéutica puede administrarse a un paciente por una variedad de rutas tales como oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, 20 intravenosa, intramuscular, intratumoral, intratecal, tópica o local. La ruta más adecuada para la administración en cualquier caso dependerá del anticuerpo particular y/o ADC, el sujeto, y la naturaleza y gravedad de la enfermedad y la condición física del sujeto. Típicamente, la composición farmacéutica se administrará por vía intravenosa o subcutánea.
- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de un anticuerpo y/o ADC descritos en la presente descripción por dosis. La cantidad de anticuerpo y/o ADC incluida en una dosis unitaria dependerá de la enfermedad que se trate, así como también de otros factores que son bien conocidos en la técnica. Dichas dosis unitarias pueden estar en forma de un polvo seco liofilizado que contiene una cantidad de anticuerpo y/o ADC adecuada para una sola administración, o en 30 forma de un líquido. Las formas de dosificación unitaria de polvo seco pueden empaquetarse en un estuche con una jeringa, una cantidad adecuada de diluyente y/u otros componentes útiles para la administración. Las dosis unitarias en forma líquida pueden suministrarse convenientemente en forma de una jeringa precargada con una cantidad de anticuerpo y/o ADC adecuada para una única administración.
- 35 Las composiciones farmacéuticas también pueden suministrarse en forma masiva que contiene cantidades de ADC adecuadas para múltiples administraciones.
- 40 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse para el almacenamiento como formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas al mezclar un anticuerpo y/o ADC que tenga el grado deseado de pureza con portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables típicamente empleados en la técnica (todos los cuales se mencionan en la presente descripción como "portadores"), es decir, agentes tamponantes, agentes estabilizantes, conservantes, isotonificadores, detergentes no iónicos, antioxidantes y otros aditivos misceláneos. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ta edición (Osol, ed. 1980) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22da edición (Editado por Allen, Loyd V. Jr., 2012). Dichos aditivos no deben ser tóxicos para los 45 receptores a las dosis y concentraciones empleadas.
- 50 Los agentes tamponantes ayudan a mantener el pH en el intervalo que estabiliza la proteína. Pueden estar presentes en una amplia variedad de concentraciones, pero típicamente estarán presentes en concentraciones que varían de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 50 mM. Los agentes tamponantes adecuados para usar con la presente divulgación incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos y sales de los mismos tales como tampones de citrato (por ejemplo, mezcla de citrato monosódico-citrato disódico, mezcla de ácido cítrico-citrato trisódico, mezcla de ácido cítrico-citrato monosódico, etc.), tampones de succinato (por ejemplo, mezcla de ácido succínico-succinato monosódico, mezcla de ácido succínico-hidróxido de sodio, mezcla de ácido succínico-succinato disódico, etc.), tampones de tartrato (por ejemplo, mezcla de ácido tartárico-tartrato de sodio, mezcla de ácido tartárico-tartrato de 55 potasio, mezcla de ácido tartárico-hidróxido de sodio, etc.), tampones de fumarato (por ejemplo, mezcla de ácido fumárico-fumarato monosódico, mezcla de ácido fumárico-fumarato disódico, mezcla de fumarato monosódico-fumarato disódico, etc.), tampones de gluconato (por ejemplo, mezcla de ácido glucónico-gluconato de sodio, mezcla de ácido glucónico-hidróxido de sodio, mezcla de ácido glucónico-gluconato de potasio, etc.), tampón de oxalato (por ejemplo, mezcla de ácido oxálico-oxalato de sodio, mezcla de ácido oxálico-hidróxido de sodio, mezcla de ácido oxálico-oxalato de potasio, etc.), tampones de lactato (por ejemplo, mezcla de ácido láctico-lactato de sodio, mezcla de ácido láctico-hidróxido de sodio, mezcla de ácido láctico-lactato de potasio, etc.) y tampones de acetato (por ejemplo, mezcla de ácido acético-acetato de sodio, mezcla de ácido acético-hidróxido de sodio, etc.). Además, 60 pueden usarse tampones de fosfato, tampones de histidina y sales de trimetilamina tales como Tris.
- 65 Pueden añadirse conservantes para retardar el crecimiento microbiano, y pueden añadirse en cantidades que varían de aproximadamente 0,2 %-1 % (p/v). Los conservantes adecuados para usar con la presente divulgación incluyen

fenol, alcohol bencílico, meta-cresol, metil parabeno, propil parabeno, cloruro de octadecildimetilbencilamonio, haluros de benzalconio (por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro), cloruro de hexametonio y alquil parabenos tales como metil o propil parabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol y 3-pentanol. Pueden añadirse isotonicificadores a veces conocidos como "estabilizadores" para asegurar la isotonicidad de las composiciones líquidas de la presente divulgación e incluyen alcoholes de azúcar polihídricos, por ejemplo, alcoholes de azúcar trihídricos o superiores, tales como glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol y manitol. Los estabilizantes se refieren a una amplia categoría de excipientes que pueden variar en función de un agente de carga a un aditivo que solubiliza el agente terapéutico o ayuda a prevenir la desnaturalización o la adherencia a la pared del recipiente. Los estabilizadores típicos pueden ser alcoholes de azúcar polihídricos (enumerados anteriormente); aminoácidos tales como arginina, lisina, glicina, glutamina, asparagina, histidina, alanina, ornitina, L-leucina, 2-fenilalanina, ácido glutámico, treonina, etc., azúcares orgánicos o alcoholes de azúcar, tales como lactosa, trehalosa, estaquiosa, manitol, sorbitol, xilitol, ribitol, mioinositol, galactitol, glicerol y similares, incluidos ciclitoles tales como inositol; polietilenglicol; polímeros de aminoácidos; agentes reductores que contienen azufre, tales como urea, glutatión, ácido tióctico, tioglicolato de sodio, tioglicerol, α-monotioglicerol y tiosulfato de sodio; polipéptidos de bajo peso molecular (por ejemplo, péptidos de 10 residuos o menos); proteínas tales como albúmina de suero humano, albúmina de suero bovino, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona, monosacáridos, tales como xilosa, manosa, fructosa, glucosa; disacáridos tales como lactosa, maltosa, sacarosa y trehalosa; y trisacáridos tales como rafinosa; y polisacáridos tales como dextrano. Los estabilizadores pueden estar presentes en cantidades que varían de 0,5 a 10 % en peso, por peso de ADC.

Pueden añadirse surfactantes o detergentes no iónicos (también conocidos como "agentes humectantes") para reducir la adsorción a las superficies y ayudar a solubilizar la glucoproteína, así como también, para proteger la glucoproteína contra la agregación inducida por la agitación, lo que permite además que la formulación quede expuesta para cortar el estrés superficial sin causar desnaturalización de la proteína. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen polisorbatos (20, 80, etc.), poloxámeros (184, 188 etc.) y polioles plurónicos. Los surfactantes no iónicos pueden estar presentes en un intervalo de aproximadamente 0,05 mg/mL a aproximadamente 1,0 mg/mL, por ejemplo, aproximadamente 0,07 mg/mL a aproximadamente 0,2 mg/mL.

Los excipientes misceláneos adicionales incluyen agentes de carga (por ejemplo, almidón), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metionina, vitamina E) y codisolventes.

Las composiciones acuosas ilustrativas adecuadas para la administración mediante infusión intravenosa comprenden 20 mg/mL de ADC anti-cMet, tampón de histidina 10 mM, pH 6,0, sacarosa al 7 % (p/v), polisorbato 80 al 0,03 % (p/v). La composición puede estar en forma de un polvo liofilizado que, tras la reconstitución con 5,2 mL de agua estéril u otra solución adecuada para inyección o infusión (por ejemplo, solución salina al 0,9 %, solución de Ringer, solución de Ringer lactato, etc.) proporciona la composición acuosa anterior. Esta, u otras modalidades de las composiciones, también pueden estar en forma de una jeringa u otro dispositivo adecuado para inyección y/o infusión precargado con una cantidad de composición adecuada para una sola administración de ADC anti-cMet.

En un aspecto, la composición comprende ABBV-399 en una relación 1:1 de fracciones E1 y E4 purificadas. Dichas fracciones pueden obtenerse por cualquier método conocido en la técnica para purificar ADC, que incluyen el método de los ejemplos 2 y 3. En un aspecto, la composición comprende ABBV-399 con un DAR en el intervalo de 0-10. En otro aspecto, la composición comprende ABBV-399 con un DAR en el intervalo de 1-4. En otro aspecto, la composición comprende ABBV-399 con un DAR en el intervalo de 2-4. En otro aspecto, la composición comprende ABBV-399 con un DAR de aproximadamente 3,1. En otro aspecto, la composición comprende ABBV-399 con un DAR de aproximadamente 3,0.

5.9. Métodos de uso

Como se discutió anteriormente, para una variedad de tumores sólidos, cMet se expresa/sobreexpresa. Los datos proporcionados en la presente descripción demuestran que los ADC anti-cMet ejercen una potente actividad antitumoral contra estos tumores que expresan/sobreexpresan cMet *in vivo*. Por consiguiente, los ADC y/o composiciones farmacéuticas que comprenden los ADC pueden usarse terapéuticamente para tratar tumores que expresan cMet (es decir, tumores cMet+) y que sobreexpresan cMet (es decir, tumores cMet+/que sobreexpresan).

Generalmente, los métodos implican administrar a un paciente humano que tiene un tumor que expresa cMet o que sobreexpresa cMet, una cantidad de ADC anti-cMet eficaz para proporcionar un beneficio terapéutico. Puede usarse cualquier método conocido por un experto en la técnica para evaluar la presencia y/o el nivel de expresión de la proteína del receptor cMet en una célula. En una modalidad, los niveles de cMet son membranosos. En otra modalidad, los niveles de cMet son citoplasmáticos. En otra modalidad, se mide el nivel de expresión global de cMet. Un método preferido para determinar los niveles de expresión de cMet se describe en detalle en el ejemplo 17 y se denomina en la presente descripción como el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC." Las puntuaciones H (0-300) y la puntuación IHC (0, 1+, 2+ y 3+) se evalúan en base a métodos conocidos por un patólogo experto en la técnica. En una modalidad, los pacientes con puntuaciones H <150 y/o puntuaciones IHC 0 y 1+ se seleccionan para el tratamiento. En una modalidad, los pacientes con puntuaciones H ≥150 y/o puntuaciones IHC 2+ y 3+ se seleccionan para el tratamiento.

Los pacientes seleccionados para los tratamientos de ADC de esta divulgación incluyen aquellos con tumores que expresan cMet y aquellos que sobreexpresan cMet, que incluyen, pero no se limitan a, cualquier tumor sólido (incluidos también aquellos que sobreexpresan HGF y/o tienen activación anormal de señalización o expresión de HGF/cMet). Los ejemplos más específicos incluyen: cánceres de pulmón; cánceres de mama (por ejemplo, carcinoma ductal invasivo); cánceres de cabeza y cuello; cánceres de páncreas; carcinomas gástricos; cánceres colorrectales (incluidas metástasis pulmonares de cáncer colorrectal); cánceres de ovario (por ejemplo, adenocarcinoma seroso); cánceres de estómago; cánceres de riñón (por ejemplo, cáncer de células renales tales como carcinoma de células renales papilares, cánceres de células claras, carcinomas hereditarios de células renales papilares); cánceres suprarrenales; cánceres gastroesofágicos; meduloblastomas; gliomas; cánceres de hígado (por ejemplo, carcinomas hepatocelulares (incluido HCC avanzado, irresecable)); cáncer de próstata (metastásico o no metastásico); melanomas; tumores de las glándulas salivales; sarcomas; cánceres de cuello uterino; mixoidliposarcomas; adenocarcinomas de la glándula paratiroides; cánceres de endometrio; mesoteliomas epiteloides; carcinomas de apéndice; carcinomas de células caliciformes; adenocarcinoma gástrico metastásico de tipo difuso con características de anillo de sella; linfoma anaplásico de células grandes (ALCL); cualquier neoplasia maligna avanzada que incluyen, pero no se limitan a, subtipos avanzados, reincidentes y refractarios de los cánceres enumerados en la presente descripción.

El cáncer de pulmón puede clasificarse mediante el uso de diferentes sistemas. En un sistema, el cáncer de pulmón incluye adenocarcinoma (mixto, acinar, papilar, sólido, micropapilar, lepídico no mucinoso y lepídico mucinoso), carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas o NSCLC (por ejemplo, avanzado o no avanzado, LCNEC, LCNEM, NSCLC no especificado de cualquier otra manera (NOS)/carcinoma adenoescamoso, carcinoma sarcomatoide, carcinoma adenoescamoso y carcinoma neuroendocrino de células grandes) y cáncer/carcinoma de pulmón de células pequeñas o SCLC)).

Alternativamente, en un sistema diferente, el cáncer de pulmón puede clasificarse en lesiones preinvasivas, adenocarcinoma mínimamente invasivo y adenocarcinoma invasivo (adenocarcinoma mucinoso invasivo, BAC mucinoso, coloide, fetal (bajo y alto grado) y entérico).

Con mayor frecuencia, el cáncer de pulmón puede categorizarse como cáncer de pulmón de células pequeñas ("SCLC") o cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"). Los NSCLC pueden categorizarse además como escamosos o no escamosos. Un ejemplo de NSCLC no escamoso es el adenocarcinoma.

El cáncer puede ser recién diagnosticado y sin tratamiento previo, o puede ser reincidente, refractario, o reincidente y refractario, o una metástasis o forma metastásica de tumores que expresan cMet o que sobreexpresan cMet. Como se demostró en el ejemplo 14 de esta divulgación, los tumores que sobreexpresan cMet que exhiben resistencia a otras quimioterapias dirigidas o no dirigidas, retienen sensibilidad al ABBV-399.

Además, como se muestra en la figura 12C, un tumor que sobreexpresa cMet que eventualmente creció de nuevo después del tratamiento con el anticuerpo anti-cMet ABT-700 permaneció sensible al retratamiento con el ADC anti-cMet, ABBV-399. Por consiguiente, los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción proporcionan beneficios significativos sobre los enfoques actuales dirigidos y no dirigidos hacia el tratamiento de tumores que sobreexpresan cMet.

Los ADC anti-cMet pueden administrarse solos (monoterapia) o complementarios a, o con, otras terapias anticancerígenas y/o agentes anticancerígenos dirigidos o no dirigidos. Cuando se administra como monoterapia de ADC anti-cMet, pueden usarse uno o más ADC anti-cMet. En ciertas modalidades, un ADC anti-cMet se administra junto con un anticuerpo anti-cMet que reconoce un epítopo diferente en cMet que el reconocido por el ADC. Esto podría hacerse, por ejemplo, para estimular la internalización del receptor cMet. Alternativamente, ABT-700 puede administrarse antes que ABBV-399 (u otro ADC anti-cMet) para "bloquear" el cMet endógeno en tejidos normales en un esfuerzo por reducir la posible toxicidad asociada con la actividad de ABBV-399 en tejidos normales.

En otra modalidad, el ADC anti-cMet reconoce dos epítopos no superpuestos diferentes dentro de cMet. Tales ADC, también conocidos como ADC que portan un anticuerpo biparatópico bivalente, pueden tener varias ventajas sobre los anticuerpos monovalentes. Por ejemplo, pueden inducir la agrupación de receptores cMet, lo que a su vez podría promover una internalización robusta, tráfico lisosomal y degradación, lo que mejora así la liberación de la porción de fármaco del ADC en el citoplasma, así como también su disponibilidad para el efecto circunstante.

Ya sea que se administre como monoterapia o complementarios a, o con, otras terapias o agentes, se administra una cantidad de anti-cMet ADC de manera que el régimen de tratamiento general proporcione beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende que el uso de ADC anti-cMet para tratar el cáncer en un paciente, resulta en cualquier beneficio clínico demostrado en comparación sin terapia (cuando sea apropiado) o con un estándar de atención conocido. El beneficio clínico puede evaluarse mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica. En una modalidad, el beneficio clínico se evalúa en base a la tasa de respuesta objetiva (ORR) (determinada mediante el uso de RECIST versión 1.1), la duración de la respuesta (DOR), la supervivencia libre de progresión (PFS) y/o la supervivencia global (OS). En algunas modalidades, una respuesta completa indica beneficio terapéutico. En algunas modalidades, una respuesta parcial indica beneficio terapéutico. En algunas modalidades, la

enfermedad estable indica beneficio terapéutico. En algunas modalidades, un aumento en la supervivencia global indica beneficio terapéutico. En algunas modalidades, el beneficio terapéutico puede constituir una mejora en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y/o una mejora en los síntomas o la calidad de vida. En otras modalidades, el beneficio terapéutico puede no traducirse en un mayor período de control de la enfermedad, sino más bien en una carga de síntomas marcadamente reducida que resulta en una calidad de vida mejorada. Como será evidente para los expertos en la técnica, puede observarse un beneficio terapéutico mediante el uso de los ADC anti-cMet solos (monoterapia) o complementarios a, o con, otras terapias anticancerígenas y/o agentes anticancerígenos dirigidos o no dirigidos. Los métodos preferenciales para evaluar el beneficio terapéutico se describen en detalle en los ejemplos, tal como se usan en un ensayo clínico de fase 1 con ABBV-399.

Típicamente, el beneficio terapéutico se evalúa mediante pruebas clínicas estándar diseñadas para medir la respuesta a un nuevo tratamiento para el cáncer. Para evaluar los beneficios terapéuticos de los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción, puede usarse uno o una combinación de las siguientes pruebas: (1) criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1 (para más detalles, véase el ejemplo 16), (2) el estado de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG), (3) criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (irRC), (4) enfermedad evaluable mediante la evaluación de antígenos tumorales, (5) escalas de resultados informadas por el paciente validadas, y/o (6) estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión.

La escala ECOG del estado de rendimiento que se muestra en la TABLA 3 se usa para describir el nivel de funcionamiento de un paciente en términos de su capacidad para cuidarse a sí mismo, la actividad diaria y la capacidad física. La escala fue desarrollada por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG), que ahora forma parte del Grupo de Investigación sobre el Cáncer ECOG-ACRIN, y se publicó en 1982.

TABLA 3

Grado	Estado de rendimiento de ECOG
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricción
1	Restringido en actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo de casa ligero, trabajo de oficina
	Ambulatorio y capaz de todo autocuidado, pero incapaz de realizar actividades laborales; más de 50 % de las horas de vigilia
3	Capaz de solo un autocuidado limitado; confinado a la cama o silla más del 50 % del periodo de vigilia
4	Completamente discapacitado; no puede realizar ningún tipo de autocuidado; totalmente confinado a la cama o silla
5	Muerte

La evaluación del cambio en la carga tumoral es una característica importante de la evaluación clínica de las terapéuticas del cáncer. Tanto la contracción del tumor (respuesta objetiva) como el tiempo para el desarrollo de la progresión de la enfermedad son criterios de valoración importantes en los ensayos clínicos sobre el cáncer. Los criterios de respuesta estandarizados, conocidos como RECIST (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos), se publicaron en 2000. Una actualización (RECIST 1.1) se lanzó en 2009. Los criterios RECIST se usan típicamente en ensayos clínicos donde la respuesta objetiva es el criterio de valoración del estudio primario, así como en los ensayos donde se llevan a cabo evaluaciones de enfermedad estable, progresión tumoral o tiempo de progresión porque estas medidas de resultado se basan en una evaluación de la carga tumoral anatómica y su cambio en el transcurso del ensayo. La TABLA 4 proporciona las definiciones de los criterios de respuesta usados para determinar la respuesta tumoral objetiva a un fármaco del estudio, tales como los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción.

55

60

65

TABLA 4

	Respuesta	Criterios
5	Respuesta completa (CR)	Desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea diana o no diana) debe tener una reducción en el eje corto a <10 mm.
10	Respuesta parcial (PR)	Al menos una disminución de 30 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, donde se toma como referencia la suma de los diámetros inicial.
15	Enfermedad progresiva (PD)	Al menos un aumento del 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, donde se toma como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma inicial si es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20 %, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión).
	Enfermedad estable (SD)	Ni contracción suficiente para calificar para PR ni aumento suficiente para calificar para PD, donde se toma como referencia la suma de los diámetros más pequeña durante el estudio.

Las medidas de resultado secundarias que pueden usarse para determinar el beneficio terapéutico de los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción incluyen: tasa de respuesta objetiva (ORR), supervivencia libre de progresión (PFS), duración de la respuesta general (DOR) y profundidad de la respuesta (DpR). La ORR se define como la proporción de los participantes que logran una respuesta completa (CR) o una respuesta parcial (PR). La PFS se define como el tiempo desde la fecha de la primera dosis de los ADC anti-cMet hasta la progresión de la enfermedad o la muerte, lo que ocurra primero. La DOR se define como el tiempo desde la CR o PR inicial del participante hasta el momento de la progresión de la enfermedad. La DpR se define como el porcentaje de encogimiento del tumor observado en el punto de respuesta máxima en comparación con la carga tumoral inicial. Los criterios de valoración clínicos para ORR y PFS pueden determinarse en base a los criterios RECIST 1.1 descritos anteriormente.

Otro conjunto de criterios que pueden usarse para caracterizar completamente y determinar la respuesta a los agentes inmunoterapéuticos, tales como las terapias contra el cáncer basadas en anticuerpos, es el criterio de respuesta relacionado con la inmunidad (irRC), que se desarrolló para la medición de tumores sólidos en 2009, y actualizado en 2013 (Wolchok, y otros Clin. Cancer Res. 2009; 15(23): 7412-7420 y Nishino, y otros Clin. Cancer Res. 2013; 19(14):3936-3943). Los criterios de irRC actualizados se usan típicamente para evaluar el efecto de un agente inmunoterapéutico (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD1) y define la respuesta de acuerdo con la TABLA 5.

TABLA 5

	Respuesta	Criterios
40	Respuesta completa (CR)	Desaparición de todas las lesiones diana en dos observaciones consecutivas con no menos de 4 semanas de diferencia
45	Respuesta parcial (PR)	Al menos una disminución del 30 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana, donde se toma como referencia la suma de los diámetros inicial.
50	Enfermedad progresiva (PD)	Al menos un aumento del 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, donde se toma como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma inicial si es la más pequeña en el estudio). (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas no se considera progresión. La medición de nuevas lesiones se incluye en la suma de las mediciones).
	Enfermedad estable (SD)	Ni contracción suficiente para calificar para PR ni aumento suficiente para calificar para PD, donde se toma como referencia la suma de los diámetros más pequeña durante el estudio.

Los抗ígenos tumorales que pueden usarse para evaluar el beneficio terapéutico de los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción incluyen ApoE, CD11c, CD40, CD45 (PTPRC), CD49D (ITGA4), CD80, CSF1R, CTSD, GZMB, Ly86, MS4A7, PIK3AP1, PIK3CD, CD74, CCL5, CCR5, CXCL10, IFNG, IL10RA1, IL-6, ACTA2, COL7A1, LOX, LRRC15, MCPT8, MMP10, NOG, SERPINE1, STAT1, TGFBR1, CTSS, PGF, VEGFA, C1QA, C1QB, ANGPTL4, EGLN, ANGPTL4, EGLN3, BNIP3, AIF1, CCL5, CXCL10, CXCL11, IFI6, PLOD2, KISS1R, STC2, DDIT4, PFKFB3, PGK1, PDK1, AKR1C1, AKR1C2, CADM1, CDH11, COL6A3, CTGF, HMOX1, KRT33A, LUM, WNT5A, IGFBP3, MMP14, CDCP1, PDGFRA, TCF4, TGF, TGFB1, TGFB2, CD11b, ADGRE1 (EMR1, F4/80), CD86, CD68, MHC-Class II, CD3, HLA-DR, CD4, CD3, CD5, CD19, CD7, CD8, CD16, TCR α , TCR β , TCR γ , TCR δ , PD-1, PDL-1, CTLA-4, fosfatasa ácida, ACH, fosfatasa alcalina, alfa-fetoproteína CA-125, CA15-3, CA19-9, CA-195, C-212, CA-549, calcitonina, catecolaminas, catépsina-D, CEA, ERBB2 (HER2/neu), cromagranina-A, c-Myc, EGFR, ERA (ensayo de receptor de estrógenos), ferritina, gastrina, 5-HIAA, hCG, alfa-HCG, beta-HCG, HVA, LDH1-5, NSE (enolasa específica de neuronas), polipéptido pancreático, PLAP, PLP, PRA (receptor de progesterona A), péptido de

proinsulina C, PSA, SMA, SCC, tiroglobulina, TDT, TPA y alfa-TSH. Estos antígenos pueden evaluarse a nivel de ADN, ARN o proteína mediante el uso de técnicas de secuenciación de ADN, técnicas de secuenciación de ARN, microarreglos de chips genéticos, métodos basados en PCR, citometría de flujo o métodos de inmunohistoquímica como los expertos en la técnica conocen.

- 5 Un beneficio terapéutico ilustrativo que resulta del uso de los ADC anti-cMet descritos en la presente descripción para tratar tumores que expresan cMet y que sobreexpresan cMet, ya sea administrados como monoterapia o complementarios a, o con, otras terapias o agentes, es una respuesta completa. Otro beneficio terapéutico ilustrativo 10 que resulta del uso de ADC anti-cMet descritos en la presente descripción para tumores que expresan cMet y que sobreexpresan cMet, ya sea administrados como monoterapia o complementarios a, o con, otras terapias o agentes, es una respuesta parcial.

15 Las escalas de resultados informadas por el paciente validadas pueden usarse además para denotar la respuesta proporcionada por cada paciente a través de un sistema de informe específico. En lugar de centrarse en la enfermedad, tales escalas de resultados se refieren a la función retenida mientras se maneja una condición crónica. Un ejemplo no limitante de una escala de resultados informada por el paciente validada es PROMIS® (sistema de información de medición de resultados informados por el paciente) de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Por ejemplo, el instrumento de función física PROMIS® para pacientes adultos con cáncer puede evaluar 20 las capacidades autorreportadas para el funcionamiento de las extremidades superiores (por ejemplo, la destreza), las extremidades inferiores (por ejemplo, caminar o movilidad) y las regiones centrales (por ejemplo, la movilidad del cuello, de la espalda), y también incluye actividades diarias de rutina, tales como hacer mandados.

25 Las curvas de Kaplan-Meier (Kaplan y Meier, J. Am. Stat. Assoc. 1958; 53(282): 457-481) pueden usarse además para estimar la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión para pacientes con cáncer sometidos a terapia con anticuerpos anti-cMet o ADC en comparación con el estándar de atención.

5.9.1. Terapias complementarias

30 Los ADC anti-cMet pueden usarse complementarios a, o con, otros agentes o tratamientos con propiedades anticancerígenas. Cuando se usa de forma complementaria, el anti-cMet y otros agentes pueden formularse juntos en una sola formulación farmacéutica, o pueden formularse y administrarse por separado, ya sea en un único régimen de dosificación coordinada o en diferentes regímenes de dosificación. Los agentes administrados de forma complementaria con ADC anti-cMet típicamente tendrán actividades complementarias a los ADC anti-cMet de tal manera que los ADC y otros agentes no se afecten negativamente entre sí.

35 Los agentes que pueden usarse de forma complementaria con los ADC anti-cMet incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la quinasa Aurora, inhibidores de la quinasa ALK (por ejemplo, crizotinib (XALKORI®), ceritinib (ZYKADIA®) y alectinib (ALECENSA®), promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de la familia 40 Bcl-2), activadores de la vía del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (acopladores biespecíficos de células T), conjugados de fármacos con anticuerpos, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén viral de leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP) -90, inhibidores de histona deacetilasa 45 (HDAC), terapias hormonales, inmunológicas, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasas, inhibidores de cinesina, inhibidor de Jak2, inhibidores de rapamicina diana de mamíferos, microARN, inhibidores de quinasa regulada por señales extracelulares activados por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de poli ADP 50 (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de la quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K), inhibidores del proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de la tirosina quinasa del receptor, alcaloides vegetales de retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasas, inhibidores de ubiquitina ligasa y similares, así como combinaciones de uno o más de estos agentes.

55 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a las células T a atacar las células cancerosas al unir simultáneamente las dos células. La célula T luego ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (BLINCYTO®, Amgen and Onyx Pharmaceuticals) y similares. Sin estar limitado por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es por la exocitosis de los componentes del gránulo citolítico, 60 que incluyen perforina y granzima B.

65 Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no eliminan la actividad celular, sino que imparten mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilo ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 pb) y estructuras (por ejemplo, horquillas, cadenas

simples/dobles, protuberancias, mellas/huecos, desapareamientos) y se procesan en las células para proporcionar un silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble cadena (ARNdc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena sentido y/o antisentido, así como también presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada.

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñadas para tener los tres o más sitios de unión al antígeno y, en general, no son anticuerpos naturales. El término "proteína de unión multiespecífica" se refiere a una proteína de unión capaz de unir dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalente o multivalente que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Dichos DVD pueden ser monoespecíficos (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficos (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión a DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de la cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de la cadena ligera se denominan Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de la cadena pesada y un polipéptido de DVD de la cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera con un total de 6 CDR involucradas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán y trofosfamida.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores del receptor de tirosina quinasa (Tie-2) específicos del endotelio, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteína de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteína de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina e inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, citosina arabinosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflomitina, EICAR (5-etil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina) hidroxiurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptoperina, 6-mercaptopurina ribosida, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapin, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina y UFT.

Los antivirales incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, foscarnet, zidovudina, ribavirina e hidroxicloroquina.

Los inhibidores de quinasa Aurora incluyen, pero no se limitan a, ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de quinasa específicos de Aurora A; inhibidores de quinasa específicos de Aurora B e inhibidores de quinasa pan-Aurora.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen, pero no se limitan a, AT-101 ((-)gosipol), GENASENSE® (G3139 o oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-yl)methyl)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)methyl)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)methyl)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida, venetoclax y GX-070 (obatoclax).

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen, pero no se limitan a, DASATINIB® (BMS-354825) y GLEEVEC® (imatinib).

Los inhibidores de CDK incluyen, pero no se limitan a, AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina) y ZK-304709.

Los inhibidores de COX-2 incluyen, pero no se limitan a, ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamofenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614 y VIOXX® (rofecoxib).

Los inhibidores de EGFR incluyen, pero no se limitan a, afatinib (GILOTRIF®), ABX-EGF, inmunoliposomas anti-

EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, PORTRAZZA® (necitumumab), TAGRISSO® (osimertinib), TYKERB® (lapatinib), TARCEVA® (erlotinib) y TAGRISSO® (osimertinib).

- 5 Los inhibidores del receptor de ErbB2 incluyen, pero no se limitan a, CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW- 572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo anti-HER/2neu biespecífico, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209 y mAB 2B-1.
- 10 Los inhibidores de histona deacetilasa incluyen, pero no se limitan a, depsipeptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), TSA y ácido valproico.
- 15 Los inhibidores de HSP-90 incluyen, pero no se limitan a, 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano a HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 y VER49009.
- 20 Los inhibidores de las proteínas de apoptosis incluyen, pero no se limitan a, HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161 y LBW-242.
- 25 Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen, pero no se limitan a, TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 30 Los inhibidores de cinesina incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; e inhibidores de CENPE tales como GSK923295A.
- 35 Los inhibidores de JAK-2 incluyen, pero no se limitan a, CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424.
- 40 Los inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y trametinib.
- 45 Los inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores TORC1/TORC2 competitivos por el ATP, que incluyen PI-103, PP242, PP30 y Torin 1.
- 50 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen, pero no se limitan a, AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (ketorolaco) y DAYPRO® (oxaprozina).
- 55 Los inhibidores de PDGFR incluyen, pero no se limitan a, C-451, CP-673 y CP-868596.
- 60 Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y picoplatino.
- 65 Los inhibidores de la quinasa tipo polo incluyen, pero no se limitan a, BI-2536.
- 70 Inhibidores de BRAF vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib.
- 75 Los inhibidores de la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) incluyen, pero no se limitan a, wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235 y XL765.
- 80 Los análogos de trombospondina incluyen, pero no se limitan a, ABT-510, ABT-567, ABT-898 y TSP-1.
- 85 Los inhibidores de VEGFR incluyen, pero no se limitan a, AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN® (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF y ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), cabozantánib (inhibidor de VEGFR2 y cMet), ramucirumab (mAb inhibidor anti-VEGFR2).
- 90 Los antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos intercalantes, aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorrubicina liposomal), elsamitruicina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebeccamicina, stimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrrubicina) y zinostatina.

- 5 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen, pero no se limitan a, aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxacamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, Onivyde™ (irinotecan liposomal), oratecina, pirarbucina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido y topotecan.
- 10 Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, pertuzumab, VECTIBIX® (panitumumab) y anticuerpos CD20 tipos I y II.
- 15 Las terapias hormonales incluyen, pero no se limitan a, ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL, DROGENIL (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifen), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), XTANDI® (enzalutamida), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y ZYTIGA® (abiraterona).
- 20 Los deltoides y retinoides incluyen, pero no se limitan a, seocalcitol (EB 1089, CB 1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno) y LGD-1550.
- 25 Los inhibidores de PARP incluyen, pero no se limitan a, ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001 y ONO-2231.
- 30 Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina.
- 35 Los inhibidores del proteasoma incluyen, pero no se limitan a, VELCADE® (bortezomib), KYPROLIS® (carfilzomib), MG132, NPI-0052 y PR-171.
- 40 Los ejemplos de inmunológicos incluyen, pero no se limitan a, interferones, inhibidores del punto de control inmunitario, agentes coestimuladores y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-1b, combinaciones de los mismos y similares. Los inhibidores del punto de control inmunitario incluyen anticuerpos que se dirigen a PD-1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab y pidilizumab), PD-L1 (por ejemplo, durvalumab, atezolizumab, avelumab, MEDI4736, MSB0010718C y MPDL3280A) y CTLA4 (antígeno linfocito citotóxico 4; por ejemplo, ipilimumab, tremelimumab). Los agentes coestimuladores incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos contra CD3, CD40, CD40L, CD27, CD28, CSF1R, CD137 (por ejemplo, Urelumab), B7H1, GITR, ICOS, CD80, CD86, OX40, OX40L, CD70, HLA-DR, LIGHT, LIGHT-R, TIM3, A2AR, NKG2A, TIGIT (inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM), VISTA (supresor de Ig de dominio V de la activación de células T), B7-H3, B7-H4, CD47, CD73, CD39, KIR (por ejemplo, lirilumab), TGF-β (por ejemplo, fresolimumab) y combinaciones de los mismos.
- 45 Los otros agentes incluyen, pero no se limitan a, ALFAFERONE® (IFN-α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTF® (lenograstim), lentinan, interferón alfa leucocitario, imiquimod, vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargramostim, sizofilano, teceleucina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timafasina), ZINBRYTA® (proceso de alto rendimiento con daclizumab) y ZEVALIN® (⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan).
- 50 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células tisulares para que tengan actividad antitumoral e incluyen, pero no se limitan a, krestin, lentinano, sizofirán, picibanil PF-3512676 (CpG-8954) y ubenimex.
- 55 Los análogos de pirimidina incluyen, pero no se limitan a, citarabina (ara C o arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed) y TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina).
- 60 Los análogos de purina incluyen, pero no se limitan a, LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).
- 65 Los análogos de purina incluyen, pero no se limitan a, LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

Los agentes antimitóticos incluyen, pero no se limitan a, batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), TAXOL® (paclitaxel), TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina y ZK-EPO (epotilona sintética).

- 5 Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de MDM2, tales como nutlinsa, e inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924.
- 10 Los inhibidores de la tirosina quinasa incluyen (GLEEVEC®), dasatinib (SPRYCE®), nilotinib (TASIGNA®), bosutinib (BOSULIF®), ponatinib (ICLUSIG®), afatinib (GIOTRIF®), axitinib (INLYTA®), crizotinib (XALKORI®), erlotinib (TARCFVA®), gefitinib (IRESSA®), lapatinib (TYVERB®), nilotinib (TASIGNA®), pazopanib (VOTRIENT®), regorafenib (STIVARGA®), sorafenib (NEXAVAR®), sunitinib (SUTENT®), toceranib (PALLADIA®), vatalanib y radotinib (SUPECT®).
- 15 Los ADC anti-cMet pueden usarse además para mejorar la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, radioterapia interna (es decir, braquiterapia) y radioterapia sistémica.
- 20 Los ADC anti-cMet se pueden administrar junto con otros agentes quimioterapéuticos como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la famesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de la combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEA-VAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB (389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionados mediante un conector His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EPO906 (epitolona B), GARDASIL® (vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histrelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredecina besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxina, interferón-a, interferón-y, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), Ionafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (vacuna para el tratamiento de melanoma), ONCOVAX® (vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas agliconas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®, VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastato, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosponina (estaurosponas de Streptomyces), talabostato (PTT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor de necrosis tumoral-a), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A)), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucrania (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfa/beta3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETÀ® (ácido zolendrónico) y zorrubicina así como también combinaciones de cualquiera de estos agentes.
- 55 Las terapias complementarias y/o los agentes terapéuticos se usarán, típicamente, a su dosis, vía de administración y frecuencia de administración aprobadas, pero pueden usarse a dosis más bajas y/o con menos frecuencia. Cuando se administra como monoterapia, el ADC anti-cMet típicamente se administrará en un programa que genera un beneficio terapéutico. Se contempla que los ADC anti-cMet administrados una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada siete semanas o una vez cada ocho semanas proporcionarán beneficio terapéutico, aunque la administración más o menos frecuente puede ser beneficiosa. Cuando se administra de forma complementaria a, o con otra terapia y/o agente, el ADC anti-cMet puede administrarse antes del tratamiento, después del tratamiento o simultáneamente con el tratamiento con la otra terapia o agente.

5.10. Dosis y regímenes de administración

65 La cantidad de ADC anti-cMet administrada dependerá de una variedad de factores, que incluyen, pero no se limitan, al tipo particular de tumores cMet+/que sobreexpresan, la etapa de los tumores cMet+/que sobreexpresan que se trata, el modo de administración, la frecuencia de administración, el beneficio terapéutico deseado, el

componente farmacológico del ADC (por ejemplo, MMAE frente a PBD) y otros parámetros tales como la edad, el peso y otras características del paciente, etc. La determinación de las dosis efectivas para proporcionar un beneficio terapéutico para modos específicos y la frecuencia de administración está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

- 5 Las dosis efectivas para proporcionar un beneficio terapéutico pueden estimarse inicialmente a partir de modelos animales o clínicos *in vivo*. Los modelos animales adecuados para una amplia variedad de enfermedades se conocen en la técnica.
- 10 Los ADC anti-cMet pueden administrarse por cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Un ADC anti-cMet se administrará típicamente por vía parenteral, es decir, infusión, subcutánea, intramuscular, intravenosa (IV), intradérmica, intratecal, en bolo, inyección intratumoral o epidural ((Shire y otros, 2004, *J. Pharm. Sciences* 93(6):1390-1402)). En una modalidad, se proporciona un ADC anti-cMet como un polvo liofilizado en un vial. Los viales pueden contener, por ejemplo, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg de ADC anti-cMet. En una modalidad, antes de la administración, el polvo liofilizado se reconstituye con agua estéril para inyección (SWFI) u otro medio adecuado para proporcionar una solución que contiene 20 mg/mL de ADC anti-cMet. La solución reconstituida resultante se diluye adicionalmente con solución salina u otro medio adecuado y se administra mediante una infusión IV una vez cada 7 días, una vez cada 14 días, una vez cada 21 días o una vez cada 28 días. En algunas modalidades, para el primer ciclo, la infusión ocurre durante 180 minutos, las infusiones posteriores duran más de 90 minutos. En otras modalidades, la infusión se produce durante 60 minutos. En algunas modalidades, todas las infusiones para cada ciclo ocurren durante 30 minutos.
- 15 En una modalidad ejemplar, se administra un ADC anti-cMet una vez cada 14 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg o 6,0 mg/kg del peso corporal del sujeto. En una modalidad, el ADC anti-cMet se administra una vez cada 14 días a 1,6 mg/kg. En una modalidad, el ADC anti-cMet se administra una vez cada 14 días a 1,9 mg/kg. En una modalidad, el ADC anti-cMet se administra una vez cada 14 días a 2,2 mg/kg. En una modalidad, el ADC anti-cMet se administra una vez cada 14 días a 2,5 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- 20 En una modalidad, el cáncer es un adenocarcinoma de NSCLC, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 1,6 o 1,9 mg/kg cada 14 días, y el paciente tiene una puntuación H de 225 o más o una puntuación IHC de 3+. En otra modalidad, el cáncer es un carcinoma de células escamosas de NSCLC, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 1,6 o 1,9 mg/kg cada 14 días, y el paciente tiene una puntuación H entre 150 a 224 o una puntuación IHC de 2+.
- 25 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC anti-cMet una vez cada 7 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,45 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg o 3,0 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- 30 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC anti-cMet una vez cada 28 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- 35 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC anti-cMet una vez cada 28 días a 2,7 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- 40 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC anti-cMet una vez cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- 45 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC anti-cMet una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- 50 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC anti-cMet una vez cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- 55 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. En una modalidad, la administración continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En una modalidad, el cáncer es un adenocarcinoma de NSCLC, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 2,7 mg/kg cada 21 días, y el paciente tiene una puntuación H de 225 o más o una puntuación IHC de 3+. En otra modalidad, el cáncer es un carcinoma de células escamosas de NSCLC, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 2,7 mg/kg cada 21 días, y el paciente tiene una puntuación H de al menos 150 o más y al menos una puntuación IHC de 2+.
- 60 En otra modalidad ilustrativa, se administra un ADC PBD anti-cMet (por ejemplo, ABT-700 PBD) una vez cada 14 días, una vez cada 21 días o una vez cada 28 días, a una dosis entre 1,0 µg/kg a 1,0 mg/kg, 1,0 µg/kg a 500,0 µg/kg o 5,0 µg/kg a 200,0 µg/kg del peso corporal del sujeto. Como para cualquier otro ADC, la dosificación depende, por ejemplo, de la frecuencia de administración, el estado del paciente y la respuesta al tratamiento previo, si

corresponde. La concentración del ADC en una formulación líquida puede ser, por ejemplo, 0,01-10 mg/mL, tal como 1,0 mg/mL.

En una modalidad, se administra un ADC PBD anti-cMet (por ejemplo, ABT-700 PBD) una vez cada 14 días, una vez cada 21 días o una vez cada 28 días a 10 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 110 µg/kg, 120 µg/kg, 130 µg/kg, 140 µg/kg, 150 µg/kg, 160 µg/kg, 170 µg/kg, 180 µg/kg, 190 µg/kg, 200 µg/kg, 250 µg/kg, 300 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg o 500 µg/kg. En una modalidad, el ADC PBD anti-cMet (por ejemplo, ABT-700 PBD) se administra a 100 µg/kg. En una modalidad, el ADC PBD anti-cMet (por ejemplo, ABT-700 PBD) se administra a 200 µg/kg. En una modalidad, el ADC PBD anti-cMet (por ejemplo, ABT-700 PBD) se administra a 300 µg/kg. En una modalidad, el ADC PBD anti-cMet (por ejemplo, ABT-700 PBD) se administra a 400 µg/kg.

Cuando se administran complementarios a, o con, otros agentes quimioterapéuticos, los ADC pueden administrarse en el mismo programa que el(s) otro(s) agente(s) o en un programa diferente. Cuando se administra en el mismo horario, el ADC puede administrarse antes, después o simultáneamente con el otro agente. En algunas modalidades donde se administra un ADC complementario a, o con, los estándares de atención, el ADC puede iniciarse antes del comienzo de la terapia estándar, por ejemplo, un día, varios días, una semana, varias semanas, un mes o incluso varios meses antes del comienzo de la terapia estándar de atención.

En un conjunto de modalidades ilustrativas, el agente anticancerígeno adicional se selecciona del grupo que consiste en cabazitaxel, colcemid, colchicina, criptoficina, democolcina, docetaxel, nocodazol, paclitaxel, taccalonolida, taxano y vinblastina.

En una modalidad ilustrativa, se usa un ADC anti-cMet complementario a afatinib (GILOTRIF®) para tratar el NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. GILOTRIF® se administra a 40 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerado por el paciente. En una modalidad, los pacientes se seleccionan para el tratamiento de primera línea de NSCLC metastásico con GILOTRIF® en base a la presencia de delecciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R) en muestras tumorales.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a TARCEVA® (erlotinib) para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para erlotinib es de 150 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/erlotinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En una modalidad, el cáncer es NSCLC, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 2,7 mg/kg cada 21 días, y el erlotinib se administra a 150 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/erlotinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente. En una modalidad, el cáncer es un adenocarcinoma de NSCLC con EGFR mutado, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 2,7 mg/kg cada 21 días, el erlotinib se administra a 150 mg por vía oral, una vez al día, y el paciente tiene una puntuación H de 225 o más o una puntuación IHC de 3+.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a IRESSA® (gefitinib) para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para gefitinib es de 250 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/gefitinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a afatinib para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/afatinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a OPDIVO® (nivolumab) para tratar el

- cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg.
- 5 A Nivolumab se le administra una infusión intravenosa a 3 mg/kg durante 60 minutos cada dos semanas. El tratamiento complementario anti-cMet ADC/nivolumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerado por el paciente.
- 10 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a OPDIVO® (nivolumab) y YERVOY® (ipilimumab) para tratar el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg, para cuatro dosis con ipilimumab, luego cada 14 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, sin ipilimumab. Nivolumab se administra como una infusión intravenosa a 3 mg/kg durante 60 minutos cada dos semanas. Ipilimumab se administra por vía intravenosa a 3 mg/kg durante 90 minutos cada tres semanas en las primeras cuatro dosis. El tratamiento complementario anti-cMet ADC/nivolumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerado por el paciente.
- 15 En otra modalidad ilustrativa más, se puede usar un ADC anti-cMet complementario a pembrolizumab (KEYTRUDA®) para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Pembrolizumab se administra como una infusión intravenosa a 2 mg/kg durante 30 minutos cada 3 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC y pembrolizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 20 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a cisplatino para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. El cisplatino se administra a 20 mg/m² o más, una vez cada 3 a 4 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/cisplatino se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 25 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a carboplatino para tratar el NSCLC. El ADC anti-cMet se administra por infusión IV una vez cada 14 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg. El carboplatino se administra a 300 mg/m² o más, una vez cada 4 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/carboplatino se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 30 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a veliparib para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Veliparib se administra por vía oral, dos veces al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/veliparib continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 35 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a veliparib y pemetrexed para tratar el NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Veliparib se administra por vía oral, dos veces al día. Pemetrexed se administra a 500 mg/m² por vía intravenosa cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/veliparib/pemetrexed se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 40 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a cetuximab para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Cetuximab se administra por vía intravenosa cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/cetuximab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 45 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a bevacizumab para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Bevacizumab se administra por vía intravenosa cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/bevacizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 50 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a pembrolizumab para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Pembrolizumab se administra por vía intravenosa cada 3 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/pembrolizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 55 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a nivolumab para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Nivolumab se administra por vía intravenosa cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/nivolumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 60 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a ipilimumab para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Ipilimumab se administra por vía intravenosa cada 3 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/ipilimumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 65 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a bevacizumab para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Bevacizumab se administra por vía intravenosa cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/bevacizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Cetuximab se administra a una dosis inicial de 400 mg/m² durante una infusión intravenosa de 120 minutos, seguida de una infusión semanal de 250 mg/m² durante 60 minutos. La terapia complementaria anti-cMet ADC/cetuximab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

- 5 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a ipilimumab (YERVOY®) para tratar el NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Ipilimumab se administra a 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas durante 3 meses. La terapia anti-cMet ADC continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 10 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a la radiación para tratar NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Típicamente, la radioterapia de haz externo se aplica durante unos minutos hasta 5 días a la semana durante 5 a 7 semanas, pero esto variará según el tipo de radioterapia de haz externo que se use. La terapia complementaria anti-cMet ADC/radioterapia se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 15 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a AVASTIN® (bevacizumab) para tratar el NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para bevacizumab son de 10 mg/kg cada 14 días o de 15 mg/kg cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/bevacizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 20 En una modalidad ilustrativa, se usa un ADC anti-cMet complementario a gemcitabina (GEMZAR®) para cáncer de NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La gemcitabina se administra por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 durante un programa de cada 4 semanas. Administrar cisplatino por vía intravenosa a 100 mg/m² el día 1 después de la infusión de gemcitabina. En otra modalidad, la gemcitabina se administra por infusión intravenosa a una dosis de 1250 mg/m² durante 30 minutos los días 1 y 8 durante un programa de cada 3 semanas. Administrar cisplatino por vía intravenosa a 100 mg/m² el día 1 después de la infusión de gemcitabina. Si se observa mielosupresión, se pueden usar modificaciones de dosis según se proporciona en la información de prescripción de gemcitabina. La terapia complementaria anti-cMet ADC/gemcitabina se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 25 En una modalidad ilustrativa, se usa un ADC anti-cMet complementario a la gemcitabina (GEMZAR®) para tratar el cáncer de páncreas, ovario, mama o NSCLC. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. En el tratamiento del cáncer de páncreas, la gemcitabina se administra por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos una vez por semana durante un máximo de 7 semanas, seguido de una semana de descanso del tratamiento. Después de la semana 8: dosificación semanal en los días 1, 8 y 15 de ciclos de 28 días. En el tratamiento del cáncer de ovario, la gemcitabina se administra por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, en combinación con carboplatino AUC 4 por vía intravenosa después de la administración de Gemzar el día 1 de cada ciclo de 21 días. Consulte la información de prescripción de carboplatino para obtener información adicional. En el tratamiento del cáncer de mama, la gemcitabina se administra por infusión intravenosa a una dosis de 1250 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días que incluye paclitaxel. El paclitaxel debe administrarse a 175 mg/m² el día 1 como una infusión intravenosa de 3 horas antes de la administración de Gemzar. Si se observa mielosupresión, se pueden usar modificaciones de dosis según se proporciona en la información de prescripción de gemcitabina. Los ciclos posteriores deben consistir en infusiones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/gemcitabina se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 30 En una modalidad ilustrativa, se usa un ADC anti-cMet complementario a la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel (ABRAXANE®) para tratar el cáncer de mama o de pulmón. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15

5 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel son de 125 mg/m² administrados como una infusión intravenosa durante 30-40 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/ABRAXANE® continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

10 En otra modalidad ilustrativa se usa un ADC anti-cMet complementario a la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel (ABRAXANE®) más gemcitabina (GEMZAR®) para tratar el cáncer de páncreas. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel son de 125 mg/m² administrados como una infusión intravenosa durante 30-40 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. La gemcitabina se administra por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos una vez por semana durante hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad reduzca o mantenga una dosis), seguido de una semana de descanso del tratamiento. Los ciclos posteriores deben consistir en infusiones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/ABRAX-ANE®/GEMZAR® se continúa hasta que la enfermedad prograse o ya no es tolerada por el paciente.

15 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a AVASTIN® (bevacizumab) para tratar el cáncer colorrectal o el pulmón o el ovario. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para bevacizumab son de 10 mg/kg cada 14 días o de 15 mg/kg cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/bevacizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

20 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a FOLFIRINOX (o FOLFIRI o FOLFOX o irinotecán o 5-FU o capecitabina) para tratar el cáncer colorrectal. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. FOLFIRINOX es una combinación de cuatro agentes de quimioterapia: fluorouracilo [5-FU], leucovorina, irinotecán y oxaliplatinio. En algunas modalidades, FOLFIRINOX se administra como sigue: oxaliplatinio, 85 mg/m²; irinotecán, 180 mg/m²; leucovorina, 400 mg/m² y fluorouracilo, 400 mg/m² administrados como un bolo seguido de 2400 mg/m² administrados como una infusión continua de 46 horas, cada 2 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/FOLFIRINOX continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

25 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a Onivyde® para tratar el cáncer de páncreas. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Onivyde® es una formulación liposomal de irinotecán. En algunas modalidades, Onivyde® se administra a 70 mg/m² por infusión intravenosa durante 90 minutos cada 2 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/Onivyde® continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

30 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a Onivyde®, fluorouracilo y leucovorina para tratar el páncreas. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Onivyde® es una formulación liposomal de irinotecán. En algunas modalidades, Onivyde® se administra a 70 mg/m² por infusión intravenosa durante 90 minutos cada 2 semanas, con leucovorina 400 mg/m² y fluorouracilo 2400 mg/m² durante 46 horas cada 2 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/Onivyde®/leucovorin/fluorouracilo continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerado por el paciente.

35 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a nivolumab (OPDIVO®) para tratar el cáncer de pulmón y otros cánceres donde se utiliza nivolumab. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. A Nivolumab se le administra una infusión intravenosa a 3 mg/kg durante 60 minutos cada

dos semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/nivolumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se puede usar un ADC anti-cMet como complemento de pembrolizumab (KEYTRUDA®) para tratar el cáncer colorrectal. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Pembrolizumab se administra como una infusión intravenosa a 2 mg/kg durante 30 minutos cada 3 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/pembrolizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de páncreas, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 2,7 mg/kg cada 21 días, y el erlotinib se administra a 150 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/erlotinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a doxorrubicina para tratar el cáncer de mama. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Cuando se usa de forma complementaria con otros fármacos s, la dosis más utilizada de doxorrubicina es de 40 a 60 mg/m² administrada como una inyección intravenosa única cada 21 a 28 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/doxorrubicina se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a AVASTIN® (bevacizumab) para tratar el cáncer de mama. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para bevacizumab son de 10 mg/kg cada 14 días o de 15 mg/kg cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/bevacizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a gemcitabina para tratar el cáncer de mama. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La gemcitabina se administra por infusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² durante 30 minutos una vez por semana durante hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad reduzca o mantenga una dosis), seguido de una semana de descanso del tratamiento. Los ciclos posteriores deben consistir en infusiones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/gemcitabina se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a trastuzumab (HERCEPTIN®) para tratar el cáncer de mama. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis de carga inicial recomendada para trastuzumab es de 4 mg/kg administrada como una infusión de 90 minutos. La dosis de mantenimiento semanal recomendada para trastuzumab es de 2 mg/kg que se puede administrar como una infusión de 30 minutos si la dosis de carga inicial fue bien tolerada. La terapia complementaria anti-cMet ADC/trastuzumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a capecitabina (XELODA®) para tratar el cáncer de mama. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Capecitabina puede administrarse a 1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de un período de descanso de una semana en ciclos de 3 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/capecitabina se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a nivolumab (OPDIVO®) para tratar el cáncer de mama. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg,

2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. A Nivolumab se le administra una infusión intravenosa a 3 mg/kg durante 60 minutos cada dos semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/nivolumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

- 5 En otra modalidad ilustrativa más, puede usarse un ADC anti-cMet como complemento de pembrolizumab (KEYTRUDA®) para tratar el cáncer de mama. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Pembrolizumab se administra como una infusión intravenosa a 2 mg/kg durante 30 minutos cada 3 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/pembrolizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 10 15 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a TARCEVA® (erlotinib) para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para erlotinib es de 150 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/erlotinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 20 25 En una modalidad, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 2,7 mg/kg cada 21 días, y el erlotinib se administra a 150 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/erlotinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 30 35 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet de forma complementaria a la radiación para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Típicamente, la radioterapia de haz externo se aplica durante unos minutos hasta 5 días a la semana durante 5 a 7 semanas, pero esto variará según el tipo de radioterapia de haz externo que se use. La terapia complementaria anti-cMet ADC/radioterapia se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 40 45 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a AVASTIN® (bevacizumab) para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para bevacizumab son de 10 mg/kg cada 14 días o de 15 mg/kg cada 21 días. La terapia complementaria anti-cMet ADC/bevacizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 50 55 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a cetuximab para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Cetuximab se administra a una dosis inicial de 400 mg/m² durante una infusión intravenosa de 120 minutos, seguida de una infusión semanal de 250 mg/m² durante 60 minutos. La terapia complementaria anti-cMet ADC/cetuximab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 60 65 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a carboplatino para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. El carboplatino se administra a 300 mg/m² o más, una vez cada 4 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/carboplatino se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.
- 70 En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a nivolumab (OPDIVO®) para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. A Nivolumab se le

administra una infusión intravenosa a 3 mg/kg durante 60 minutos cada dos semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/nivolumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

Aún en otra modalidad ilustrativa, puede usarse un ADC anti-cMet como adyuvante de pembrolizumab (KEYTRUDA®) para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. Pembrolizumab se administra como una infusión intravenosa a 2 mg/kg durante 30 minutos cada 3 semanas. La terapia complementaria anti-cMet ADC/pembrolizumab se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet como adyuvante del cisplatino para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión IV una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La terapia complementaria anti-LRRC15 ADC/cisplatino se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En otra modalidad ilustrativa más, se usa un ADC anti-cMet complementario a TARCEVA® (erlotinib) para tratar el cáncer de cabeza y cuello. El ADC anti-cMet (por ejemplo, ABBV-399) se administra por infusión intravenosa una vez cada 14 días o cada 21 días a 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,7 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,8 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,4 mg/kg, 5,7 mg/kg o 6,0 mg/kg, preferentemente una vez cada 21 días a 2,7 mg/kg. La dosis y el programa recomendados para erlotinib es de 150 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/erlotinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, el ADC anti-cMet es ABBV-399, administrado a 2,7 mg/kg cada 21 días, y el erlotinib se administra a 150 mg por vía oral, una vez al día. La terapia complementaria anti-cMet ADC/erlotinib se continúa hasta la progresión de la enfermedad o ya no es tolerada por el paciente.

Como apreciarán los expertos en la técnica, las dosis recomendadas para los diversos agentes descritos anteriormente pueden necesitar ajustarse para optimizar la respuesta del paciente y maximizar el beneficio terapéutico.

En modalidades alternativas, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, % de pureza, etc., usados en esta divulgación, se modifican por el término "aproximadamente."

5.11. Selección de pacientes

Los pacientes seleccionados para los tratamientos de ADC de esta divulgación incluyen aquellos con tumores que expresan cMet y aquellos con tumores que sobreexpresan cMet, que incluyen, entre otros, cualquier tumor sólido (incluidos también aquellos que sobreexpresan HGF y/o tienen una activación anormal de señalización o expresión de HGF/cMet). Los pacientes pueden seleccionarse para el tratamiento con los tratamientos de ADC de esta divulgación en función de su nivel de cMet, que se clasifica en términos de una puntuación H de inmunohistoquímica (IHC). Los detalles sobre cómo cuantificar y calificar el nivel de sobreexpresión de cMet se presentan en la Descripción detallada (sección 5.3.) Y en el ejemplo 17. La sobreexpresión de cMet se puede definir mediante una puntuación H de IHC mayor o igual a 150 cuando se mide de acuerdo con el ensayo del ejemplo 17 "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC." Brevemente, el protocolo de tinción IHC para la sobreexpresión de cMet se ha desarrollado mediante el uso del estuche Ventana cMet CONFIRM (SP44). Las muestras de tejido se tiñen con el anticuerpo Ventana y después se evalúan mediante determinación de los porcentajes de tinción de células de tejidos diana a diversos niveles de intensidad de bajo a alto. La figura 20 representa puntuaciones H representativas mediante el uso del ensayo descrito en el ejemplo 17. Alternativamente, se describe en el ejemplo 21 el tejido tumoral que sobreexpresa cMet mediante el uso de una puntuación IHC de 0 a 3+. La figura 19 representa puntuaciones representativas de IHC mediante el uso del ensayo descrito en el ejemplo 21.

Para los propósitos de esta divulgación, una puntuación H entre 150 y 224 es equivalente a una puntuación IHC de 2+ y una puntuación H de 225 y superior es equivalente a una puntuación IHC de 3+. En un ejemplo, los pacientes con carcinoma de células escamosas de NSCLC pueden seleccionarse para el tratamiento cuando su cáncer tiene una puntuación H de al menos entre 150 y 224, o una puntuación IHC de 2+. En otro ejemplo, los pacientes con adenocarcinoma de NSCLC pueden seleccionarse para el tratamiento cuando su cáncer tiene una puntuación H de 225 o más, o una puntuación IHC de 3+.

El cáncer puede ser recién diagnosticado y sin tratamiento previo, o puede ser reincidente, refractario, o reincidente y refractario, o una metástasis o forma metastásica de un tumor que expresa cMet (en la presente descripción denominado tumores cMet +) o un tumor que sobreexpresa cMet, es decir, tumores cMet+/que sobreexpresan.

Como se demuestra en los ejemplos de esta divulgación, los tumores cMet+/que sobreexpresan que exhiben resistencia a otras quimioterapias dirigidas o no dirigidas, conservan la sensibilidad a ABBV-399.

- 5 Los ADC anti-cMet tienen innumerables usos, y en una modalidad son útiles terapéuticamente para el tratamiento de tumores que sobreexpresan cMet en humanos, tumores en donde se ha amplificado el gen *MET*; y tumores portadores de mutaciones en o alrededor del exón 14 del gen *MET*, entre otros. En otra modalidad, los ADC anti-cMet son útiles terapéuticamente para el tratamiento de tumores que expresan cMet en humanos, donde cMet no se sobreexpresa, pero aún se expresa.
- 10 Los tumores que llevan delecciones del exón 19 de *EGFR* o mutaciones del exón 21 de *EGFR* (L858R) también están dentro del alcance de esta divulgación. La amplificación del gen *MET* se considera una de las causas más comunes de resistencia adquirida en el NSCLC mutante de *EGFR*.
- 15 La respuesta a ABBV-399 y otros cMet-ADC divulgados en la presente descripción pueden correlacionarse con la expresión de cMet tanto a nivel proteico como genómico (por ejemplo, amplificación, mutaciones del exón 14). Los métodos preferenciales para medir ambos biomarcadores se describen en detalle en los ejemplos. Sin embargo, un experto en la técnica sabría cómo usar otros métodos para evaluar el mismo y aquellos métodos están dentro del alcance de esta divulgación.
- 20 25 Si se obtienen resultados diferentes con métodos diferentes, entonces los resultados obtenidos con los métodos descritos en los ejemplos son los que se utilizarán para determinar si una modalidad particular cae dentro del alcance de las modalidades. Por ejemplo, para evaluar la expresión de la proteína cMet se usaría el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC." Si los reactivos de Ventana usados en este protocolo ya no están disponibles, se puede usar otro protocolo aprobado por la FDA para la evaluación de los niveles de expresión de cMet por IHC. Para evaluar el número de copias del gen *MET* uno usaría el "método de amplificación de cMET MET/CEP7."

30 35 *MET* está sujeto a empalmes alternativos. Se han identificado múltiples transcriptos de *MET* de diferente tamaño en líneas y tejidos celulares humanos. Se han descrito al menos tres variantes de 8 kb y se supone que se generan mediante empalmes alternativos. Se describió una isoforma de cMet que carece de 18 aminoácidos en la región extracelular (exón 10) y es la forma más abundante en una variedad de tejidos y líneas celulares. El empalme alternativo del exón 14 genera otra variante que tiene una delección en el marco de 47 aminoácidos en el dominio de yuxtamembrana citoplasmática del receptor. Un posible mecanismo de empalme alternativo podría estar en el origen de una forma de *MET* truncada en el extremo N de 85 kDa que se encuentra en los tumores musculoesqueléticos malignos, aunque esta forma corta también podría originarse desde el inicio de la transcripción alternativa o la escisión proteolítica.

40 45 Se ha demostrado que los mutantes *MET* que implican la delección del exón 14 estabilizan el receptor cMet, lo que resulta en una ganancia de actividad de la función. El exón 14 de *MET* contiene el sitio de ubiquitina ligadas Cbl en el residuo de tirosina 1003 (Y1003) donde la ubiquitina se une normalmente de cualquier otra manera al residuo de tirosina y conduce a la degradación lisosomal de la proteína cMet. Por lo tanto, la mutación sin sentido del residuo Y1003 o la "omisión" de la región de la proteína que está codificada por el exón 14 de *MET* resulta en una sobreexpresión relativa de la proteína MET, activación de cMet mejorada y posterior oncogénesis. La inhibición por los inhibidores de la tirosina quinasa MET (TKI) puede dar lugar a un beneficio clínico en al menos pacientes con NSCLC que albergan estas alteraciones del exón 14 de *MET*. Los pacientes que portan cualquiera de estas mutaciones pueden beneficiarse de los tratamientos divulgados en la presente descripción.

50 Por consiguiente, los pacientes pueden además seleccionarse para el tratamiento si portan células con una mutación en el exón 14 del gen *MET*, cuyo resultado es un mayor nivel de proteína cMet en esas células cancerosas. Los ejemplos proporcionan además varios métodos para evaluar este biomarcador.

55 La amplificación de *MET* es reconocida como uno de los mecanismos moleculares potenciales de resistencia adquirida en NSCLC con *EGFR* mutado para *EGFR-TKI*. La decisión de seleccionar o no a un paciente en particular para el tratamiento con los ADC divulgados en la presente descripción también puede abarcar la determinación de si el cáncer del paciente lleva una delección en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), una sustitución en el exón 21 (L858R), o ambos. Los pacientes cuyo cáncer lleva una o ambas de estas alteraciones genómicas en al menos algunas de sus células se seleccionan preferentemente para el tratamiento con ABBV-399 o cualquier otro ADC divulgado en la presente descripción. Los métodos para evaluar estos dos biomarcadores se proporcionan en los ejemplos más abajo.

60 6. Ejemplos

65 Los siguientes ejemplos, que resaltan ciertas características y propiedades de modalidades ilustrativas de ADC anti-cMet y métodos para usar estos ADS para tratar pacientes, se proporcionan con fines ilustrativos y no limitativos.

65 Ejemplo 1. Preparación de ABT-700

El ABBV-399 (ABT-700-vcMMAE) es conjugado de fármaco con anticuerpo (ADC) compuesto por el anticuerpo ABT-700 conjugado con el inhibidor de microtúbulos citotóxicos monometilauristatina E (MMAE) a través de un conector de valina-citrulina (vc) escindible. El ABT-700 es una inmunoglobulina G kappa recombinante "humanizada" (IgG1k) que se dirige a un epítopo único de cMet que resulta en el bloqueo de la señalización de cMet tanto dependiente de HGF como independiente de HGF.

El ABT-700 es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra cMet. El anticuerpo consta de 2 cadenas pesadas de IgG1 idénticas de 445 aminoácidos emparejadas con 2 cadenas ligeras idénticas de 218 aminoácidos. La cadena pesada se diseñó por ingeniería genética para introducir una cisteína adicional en la posición 223, así como también, la eliminación de un residuo de lisina que precede a la Cys-223 y la eliminación de 2 residuos de treonina que flanquean a la His-224. Además, el aminoácido lisina C-terminal en la cadena pesada se diseñó por ingeniería genética para eliminar la heterogeneidad en el extremo C debido a la escisión incompleta de la lisina. El anticuerpo se glicosila en la asparagina 296 en cada cadena pesada.

La cadena pesada contiene 12 residuos de cisteína y la cadena ligera contiene 5 residuos de cisteína. Cada cadena pesada contiene 4 puentes disulfuro intracatenarios y cada cadena ligera contiene 2 puentes disulfuro intracatenarios. Además, las 2 cadenas pesadas están unidas covalentemente por 3 puentes disulfuro intercatenarios. Cada cadena ligera participa en 1 enlace disulfuro con una cadena pesada.

El ABT-700 para los estudios *in vitro* descritos más abajo se preparó mediante técnicas de rutina, esencialmente como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 8, 741,290. Brevemente, las células HEK293 EBNA adaptadas a la suspensión (InVitrogen, Estados Unidos) se cultivaron rutinariamente en frascos de 250 mL en 50 mL de medio libre de suero Excell 293 (SAFC Biosciences) suplementado con glutamina 6 mM en un agitador orbital (velocidad de rotación de 110 rpm). La transfección transitoria se realizó con 2×10^6 células/mL mediante el uso de polietilenimina lineal de 25 kDa (PEI) (Polysciences) preparada en agua a una concentración final de mezclado de 1 mg/mL y ADN plasmídico (concentración final de 1,25 µg/mL para la relación de plásmidos cadena pesada a ligera de 1:1). A las 4 horas después de la transfección, el cultivo se diluyó con un volumen de medio de cultivo fresco para lograr una densidad celular final de 10^6 células/mL. El proceso de cultivo se controló sobre la base de la viabilidad celular y la producción de Mab. Típicamente, los cultivos se mantuvieron durante 4 a 5 días. El ABT-700 se purificó mediante el uso de un enfoque de cromatografía convencional en una resina de proteína A (GE Healthcare, Estados Unidos).

El ABT-700 para los estudios clínicos descritos más abajo se preparó esencialmente como se describe a continuación. Primero, el plásmido pConPlusy1fΔK/k-hz224G11[TH7] se construyó para la expresión de alto nivel del anticuerpo monoclonal ABT-700 en células CHO mediante el uso de la tecnología de glutamina Sintetasa GS-CHO. Las secuencias de la cadena pesada y ligera se clonaron en los vectores pConPlusy1fΔK-hz224G11/TH7VH0 y pConPlusk2-hz224G11/VL4 (4-39-84) respectivamente, mediante creación de vectores de un solo gen (SGV). A continuación, se combinaron los SGV que contenían los genes de la cadena pesada y la cadena ligera, junto con el gen de selección de glutamina sintetasa (GS), para generar el vector final de doble gen (DGV): pConPlusy1fΔK/k-hz224G11[TH7]. Los componentes principales de pConPlusy1fΔK/k-hz224G11[TH7] incluyen los siguientes genes o elementos reguladores en el siguiente orden: promotor hCMV-MIE, 5' UTR con intrón, secuencia codificante de la cadena ligera ABT-700 [224G11 (HzVL)], SV40 secuencia de poliadenilación, promotor de hCMV-MIE, 5' UTR con intrón, secuencia de codificación de cadena pesada ABT-700 [224G11 (HzVH)], secuencia de poliadenilación de SV40, origen de replicación del plásmido, beta-lactamasa y ADNc de glutamina sintetasa con sus secuencias reguladoras.

El sistema de expresión usado para la producción de la sustancia farmacológica ABT-700 fue el sistema de expresión génica de glutamina sintetasa (GS) patentado por Lonza Biologics en células de ovario de hámster chino (CHO). La línea celular huésped se obtuvo del banco de células de trabajo anfitrión CHO-K1SV designado 269-W3 (preparado a partir del banco de células maestro anfitrión 269-M).

El vector de doble gen pConPlusy1fΔK/k-hz224G11[TH7] se transfeció en células CHO-K1SV mediante electroporación y luego se distribuyó en placas de 96 pocillos. Las células que expresan GS y, por lo tanto, las que contienen el vector de expresión se seleccionaron mediante el crecimiento en medio sin proteínas y sin glutamina. Las placas se incubaron hasta que comenzaron a aparecer focos de células transfecadas. Solo progresaron las líneas celulares que provenían de pocillos que contenían colonias individuales (según se determina por evaluación visual). Los sobrenadantes de cultivo de los pocillos que contenían colonias individuales se seleccionaron para la producción de anticuerpos mediante el uso de un ELISA para el anticuerpo ensamblado. Se establecieron varias líneas celulares clonales y se seleccionó la que muestra el rendimiento más consistente para la producción de ABT-700. Las células se probaron para confirmar la calidad del ARNm y la fidelidad de los transcriptos de codificación.

Un solo vial congelado de células se expande mediante cultivo agitador o bolsas de células. Un mayor volumen de medio de cultivo se inocula con los cultivos expandidos y los cultivos se expandieron adicionalmente en un biorreactor (que comprende medio de crecimiento suplementado con sulfoximida metionina) en un 5 % de CO₂, incubadora a 36 °C. Los cultivos se recolectaron y filtraron para la eliminación de células y residuos celulares. El ABT-700 se purifica a través de una columna de proteína A, seguido de cromatografía en membrana de intercambio

aniónico, cromatografía en columna de intercambio catiónico, filtración viral, ultrafiltración y filtración final en masa. Todas las soluciones se preparan de acuerdo con cGMP.

5 Ejemplo 2. Preparación de ADC heterogéneos DAR ABT700-vcMMAE

10 El ABBV-399 es un ADC compuesto por ABT-700 (un anticuerpo anti-cMet IgG1) conjugado con MMAE a través de un conector vc.

15 El ABBV399 se deriva de la conjugación de vcMMAE a enlaces disulfuro intercatenarios en ABT-700 después de una reducción leve a los grupos sulfhidrilo. Después de una etapa de proceso adicional para eliminar las especies DAR de orden superior, el DAR promedio para ABBV-399 es aproximadamente 3.

20 Se usaron dos procesos diferentes, el Proceso I (figura 2A y 2B) y el Proceso II (figura 3A y 3B) para preparar 15 composiciones DAR heterogéneas de ABBV-399.

25 Se preparó una composición ABBV399 heterogénea en DAR mediante un proceso químico de dos etapas: reducción con disulfuro de ABT-700 seguido de alquilación (conjugación) con maleimidocaproil valina-citrulina ("val-cit") alcohol para-aminobencilo ("PABA") monometil auristatina E (denominada en la presente descripción "vcMMAE"), ilustrada más abajo:

30 En la primera etapa, un número limitado de enlaces disulfuro intercatenarios de ABT700 se reduce con tris(2-carboxietil)fosfina ("TCEP") ($\geq 0,8$ equiv.). El ABT700 parcialmente reducido se conjuga después a vcMMAE ($\geq 1,8$ equiv) en DMSO. El vcMMAE residual sin reaccionar se desactiva con N-acetil-L-cisteína.

35 Las figuras 2A y 3A muestran resoluciones cromatográficas de las preparaciones de ADC crudas resultantes obtenidas del proceso I (figura 2A) o el proceso II (figura 3A). Como puede verse, la preparación de ADC resultante es una mezcla heterogénea que contiene anticuerpos que tienen cero moléculas de MMAE unidas (pico "E0"), dos moléculas de MMAE unidas (pico "E2"), cuatro moléculas de MMAE unidas (pico "E4"), seis moléculas de MMAE unidas (pico "E6"), ocho moléculas de MMAE unidas (pico "E8") y diez moléculas de MMAE unidas (pico "E10").

40 Para el proceso I, el DAR promedio de la preparación del producto crudo es aproximadamente 4,3. Para el proceso II, el DAR promedio de la preparación del producto crudo es aproximadamente 3,2.

45 Ejemplo 3. Preparación de los ADC ABT700-vcMMAE enriquecidos en DAR 3,1 y ABBV-399 enriquecido en una relación E2/E4 1:1

50 Preparación de ABBV-399 enriquecido en DAR 3,1 mediante el uso del Proceso I

55 Para obtener un DAR promedio de 3,1, como se representa en la figura 2B, se usó un proceso cromatográfico por lotes. La solución de producto crudo ABBV-399 (figura 2A) se diluye con un tampón de fosfato de potasio y se trata con una resina HIC para reducir el DAR a aproximadamente 3. La resina HIC se elimina por filtración, se lava con una solución salina tamponada con fosfato y el lavado se combina opcionalmente con la solución del producto ABBV-399 DAR 3,1.

60 La figura 2B muestra un cromatograma HIC analítico del producto final del proceso I después del tratamiento con la resina HIC (como puede verse, la preparación de ADC resultante es una mezcla heterogénea que contiene anticuerpos que tienen cero moléculas de MMAE unidas (pico "E0"), dos moléculas de MMAE unidas (pico "E2"), cuatro moléculas de MMAE unidas (pico "E4") y seis moléculas de MMAE unidas (pico "E6") y tiene un DAR promedio de 3,1.

65 Preparación de ABBV-399 enriquecido en una relación E2/E4 1:1

70 Para obtener una relación E2/E4 1:1, como se representa en la figura YB, se usó un proceso cromatográfico en columna. La solución de producto crudo ABBV-399 (figura 3A) se diluye con una solución de sulfato de amonio/fosfato de sodio a la concentración diana de unión. Este material se carga en la columna y se une a la resina HIC. Se usa una elución en gradiente escalonado mediante el uso de un tampón de sulfato de amonio/fosfato de sodio para enriquecer los conjugados de fármacos con anticuerpos y aislar las especies de ADC con dos o cuatro moléculas de vcMMAE unidas. Estos se eluyen de la columna en un pico.

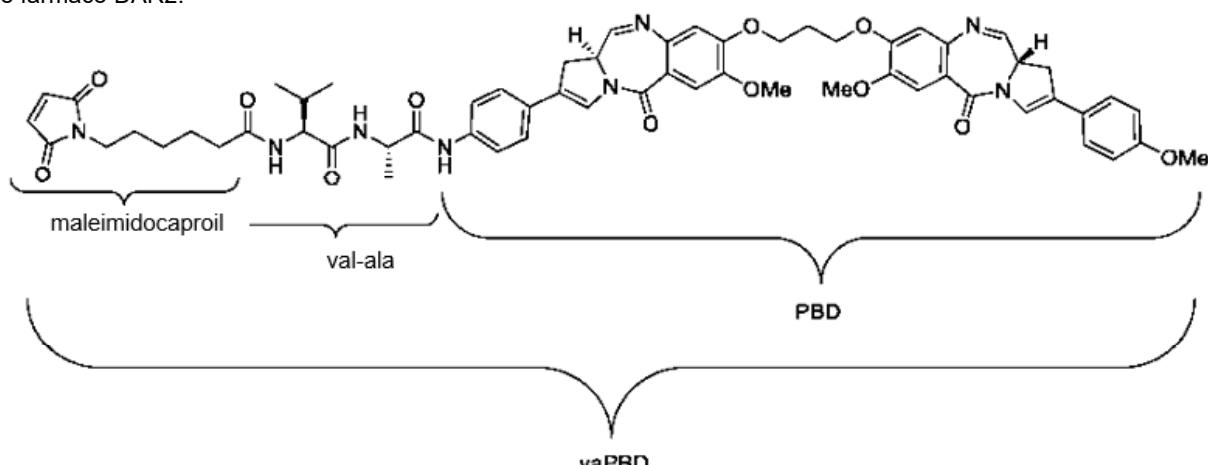
75 La figura 3B muestra un cromatograma HIC analítico del producto final del Proceso II después del enriquecimiento mediante el uso de la columna de cromatografía HIC. Como puede verse, la preparación de ADC resultante es una mezcla heterogénea mezcla heterogénea que contiene anticuerpos que tienen cero moléculas de MMAE unidas (pico "E0"), dos moléculas de MMAE unidas (pico "E2") y cuatro moléculas de MMAE unidas (pico "E4") y tiene un promedio DAR de 3,0.

80 Como se mostrará más abajo en el ejemplo 16, ABBV-399 ha mostrado efectos anticancerígenos en un ensayo clínico de fase I a una dosis de Q3W de 2,7 mg/kg. También se propone un escalado de la dosis a 3 mg/kg para

identificar la dosis máxima tolerada para los estudios de Fase II, al tener en cuenta que brentuximab vedotin y DCDT2980S (un CD22 dirigido a ADC MMAE) se han tolerado a 1,8 y 2,4 mg/kg, pero no 2,7 o 3,2 mg/kg, respectivamente. Según las consideraciones de la relación fármaco-a-anticuerpo (DAR; carga de MMAE por molécula de anticuerpo), ABBV-399 con un DAR de 3,1 puede ser potencialmente más tolerable que el brentuximab vedotin que tiene un DAR aproximado de 4.

5 Ejemplo 4. Preparación del conjugado de fármaco con anticuerpo ABT700-PBD

10 El ABT-700 (S238C)-PBD se compone de dos moléculas de fármaco PBD-conector conjugadas con el mAb de ingeniería cys ABT-700. El sintón de PBD, vaPBD, se conjugó con el anticuerpo ABT-700 (S238C si se usa Kabat, S239C si se usa el sistema de numeración de EU). El proceso de conjugación consiste en una reducción cuantitativa de los disulfuros diseñados genéticamente e intercatenarios. Esto se lleva a cabo mediante la reducción de los disulfuros intercatenarios, la oxidación cuantitativa y la conjugación con un exceso de conector de fármacos PBD. La mezcla de reducción luego se purifica para eliminar el exceso de reactivo y sus subproductos, seguido de la oxidación cuantitativa de los disulfuros intercatenarios y después la conjugación con un exceso de fármaco PBD-conector. Después de inactivar, la mezcla de reacción se purifica y se intercambia con tampón para producir ABT-700 (S238C)-PBD. Se han identificado parámetros de reacción para proporcionar un conjugado con >80 % de carga de fármaco DAR2.



20 Ejemplo 5. El ABBV-399 se une a ELISA de unión *in vitro* de cMet recombinante y celular, ensayo de unión celular y análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS)

25 40 Se recubrieron placas de 96 pocillos (Costar # 3369) con 100 µL/pocillo de anticuerpo anti-His de ratón (Invitrogen # 37-2900) a 1 µg/mL en PBS pH 7,4 a 4 °C durante la noche, y luego se bloquearon mediante el uso de Superblock (Pierce, # 37535) durante una hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 4 veces con PBST y luego se incubaron con 100 µL de dominio extracelular de cMet humano recombinante (rh-cMet ECD-6His) ("6His" divulgado como SEQ ID NO: 100) a 2 µg/mL en Superblock al 10 % en PBST durante 1 h a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 4 veces con PBST y luego se incubaron con ABT-700 o IgG humana control en diluciones seriadas en Superblock al 10 % en pocillos por triplicado a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se lavaron 4 veces con PBST y luego se incubaron con 100 µL de IgG de cabra anti-humana-HRP 1:15 000 (Thermo-Scientific Pierce, Cat # 31412) a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se lavaron 4 veces en PBST y se añadieron 100 µL de TMB (Pierce, # 34028) a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente hasta que se desarrolló el color (aproximadamente 10 min). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de ácido sulfúrico 2 N (Mallinckrodt chemicals, Cat # H381-05) y se leyó la densidad óptica (OD) a 450 nm.

30 35 45 50 55 60 La unión de ABBV-399 a la superficie de cMet en un panel de células cancerosas humanas se determinó mediante análisis de clasificación celular asistida por fluorescencia (FACS). Para los estudios de unión celular de cMet, las células se recogieron de los frascos con aproximadamente 80 % de confluencia mediante el uso de Tampón de disociación celular (Invitrogen # 13151-014 o # 13150-016). Las células se lavaron una vez en PBS/1 % FBS (tampón FACS), se resuspendieron a 1,5-2 x 106 células/mL en tampón FACS y se transfirieron a una placa de 96 pocillos de fondo redondo (BD Falcon # 3910) a 100 µL/pocillo. Se agregaron diez µL de una concentración 10x de ABT-700, ABBV-399 o controles y las placas se incubaron a 4 °C durante dos horas. Los pocillos se lavaron dos veces con tampón FACS y se resuspendieron en 50 µL de Ab IgG anti-humano 1:500 (AlexaFluor 488, Invitrogen # 11013) diluido en tampón FACS. Las placas se incubaron a 4 °C durante una hora, se lavaron dos veces con tampón FACS. Las células se resuspendieron en 100 µL de PBS/formaldehído al 1 % y se analizaron en un citómetro de flujo Becton Dickinson LSRII.

65 65 El ABBV-399 es reactivo con la forma recombinante del dominio extracelular de cMet humano (ECD, residuos 25-932) según se determina por el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), mediante el uso de un método

de rutina para la medición de la afinidad aparente, como se conoce y está disponible para un experto en la técnica. El ABBV-399 se une al ECD de cMet humano con una afinidad aparente (EC_{50}) de 0,30 nM (TABLA 6), similar a ABT-700 (EC_{50} de 0,22 nM) (TABLA 6).

- 5 El ABBV-399 mostró una afinidad de unión de 0,2 a 1,5 nM (TABLA 6) a las células tumorales, que incluyen las células de cáncer de pulmón NCI-H441, NCI-H292 y NCI-H1650 y las líneas de cáncer gástrico Hs746T, IM-95 y SNU-5. Este ensayo se realizó mediante una rutina para la medición de la afinidad aparente, como se conoce y está disponible para un experto en la técnica.

10 **TABLA 6. Afinidad de unión de ABBV-399 a cMet celular y recombinante**

	ABBV-399 (EC_{50} nmol/L)	ABT-700 (EC_{50} nmol/L)
ECD ^a de cMet por ELISA ^b	0,30	0,22
cMet celular por FACS ^c		
Hs746T	0,4 +/- 0,1	0,4 +/- 0,1
SNU-5	1,4 +/- 0,4	1,6 +/- 1,1
IM-95	1,5 +/- 0,9	1,8 +/- 0,4
NCI-H820	0,2 +/- 0,1	0,3 +/- 0,2
NCI-H441	1,0 +/- 0,6	1,1 +/- 1,1
NCI-H1573	0,6 +/- 0,1	0,4 +/- 0,1
NCI-H1650	0,3 +/- 0,2	0,4 +/- 0,2

15 ^a Dominio extracelular (residuos 25-932 de cMet)

20 ^b Valores de EC_{50} derivados de ELISA en el que el ECD de cMet se capturó en la placa por medio de una etiqueta His. Los valores son el promedio de seis experimentos.

25 ^c Valores de EC_{50} derivados del análisis FACS de ABBV-399 en líneas celulares de cáncer. Los valores son el promedio de al menos dos experimentos, +/- la desviación estándar.

Ejemplo 6. Potencia *in vitro* de ABBV-399 contra líneas celulares tumorales

30 Ensayo de citotoxicidad

35 Las células tumorales se sembraron a 2000-5000 células/pocillo en 180 μ L de medio de crecimiento que contenía FBS al 10 % en placas de 96 pocillos y se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada con 5 % de CO₂. Al día siguiente, se agregaron titulaciones de anticuerpos o ADC en 20 μ L y las células se incubaron durante 6 días. La viabilidad celular se determinó mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. También se incluyó un ADC irrelevante de control negativo sin unir, conjugado con MMAE en todos los ensayos para confirmar que la muerte celular era dependiente del antígeno.

40 El ABBV-399 inhibió la proliferación de células cancerosas que sobreexpresan cMet, que incluye las líneas celulares amplificadas por MET Hs746T y células de cáncer gástrico SNU-5 (figura 4). Como comparación, el ABT-700 inhibió la proliferación de células con amplificación de MET (figura 4A y figura 4B) pero no de líneas celulares sin amplificación de MET, es decir, las NCI-H820 y NCI-H441 (figura 4C y figura 4D).

45 Determinación de la densidad del receptor

50 La densidad en la superficie celular de cMet (capacidad de unión al antígeno por célula) se determinó mediante tinción de inmunofluorescencia indirecta de antígenos de la superficie celular en células cultivadas mediante el uso de QIFIKIT (Dako). Brevemente, las células se recolectaron de un frasco de cultivo como se describió anteriormente para el análisis FACS, se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo redondo a 100 μ L/pocillo y se incubaron a 4 °C con 3 μ g/mL del anticuerpo a cMet m224G11. Los pocillos, tratados con un anticuerpo monoclonal de ratón irrelevante del mismo isótipo mIgG1 a 3 μ g/mL, se incluyeron como controles. Después de una hora de incubación con el anticuerpo primario, las células se centrifugaron durante 3 minutos a 300 x g, se lavaron dos veces con tampón FACS y se incubaron durante una hora a 4 °C con 100 μ L del anticuerpo conjugado con FITC proporcionado por QIFIT diluido 1:50 en tampón FACS. Las células se centrifugaron durante 3 minutos a 300 x g, se lavaron dos veces con tampón FACS y se fijaron con 100 μ L/pocillo de formaldehído al 1% en PBS. Para la tinción de inmunofluorescencia indirecta de las perlas de QIFIKIT, se añadieron 100 μ L de perlas resuspendidas del Vial 1 y Vial 2 a pocillos separados, se centrifugaron durante 3 min a 300 x g, se lavaron una vez con tampón FACS y se fijaron con 100 μ L/pocillo de formaldehído al 1% en PBS. Los datos se obtuvieron en un citómetro de flujo LSRII de Becton Dickinson y se registraron los valores de Geomean para las 5 poblaciones de perlas y se usaron para calcular una curva estándar en base a las moléculas de anticuerpo específicas del lote por perla. La curva estándar se usó para asignar ABC (capacidad de unión a anticuerpos o número de receptores) a muestras de células teñidas.

El ABBV-399 es citotóxico para las células cancerosas que sobreexpresan cMet. Para determinar la correlación del nivel de expresión de cMet con la sensibilidad al ABBV-399, el análisis *in vitro* se expandió para incluir un panel de 16 líneas celulares. Estos incluyeron 6 líneas de NSCLC (A549, NCI-H1573, NCI-H820, NCI-H441 y NCI-H1650, 4 líneas de cáncer gastroesofágico (Hs746T, SNU-5, SNU-620 e IM-95), 2 líneas de CCR (SW-48 y HT-29), 2 líneas de cáncer de mama (MDA-MB-231 y MCF-7), la línea de cáncer pancreático KP4 y la línea de cáncer de glioblastoma U-87 MG. También se analizaron líneas celulares de NSCLC adicionales (EBC-1, NCI-H226, SW900, HCC15, SK-MES-1 y NCI-H1702) y se muestran en la Tabla 7A.

Tabla 7A

		receptores cMet/célula	Citotoxicidad IC ₅₀ (nM)		
	<u>Línea celular de NSCLC</u>		<u>ABBV-399</u>	<u>ABT 700-PBD</u>	<u>MMAE/PBD</u>
10	H820 (Adeno)	320 000	0,1	0,02	5
15	H441 (Adeno)	197 000	0,06	0,003	20
20	H1573 (Adeno)	116 000	18,3	0,07	261
25	H1650 (Adeno)	55 000	47,9	0,4	120
30	A549 (Adeno)	43 000	1,6	0,1	16
35	EBC-1 (escamoso, amp)	233 000	0,06	0,095	0,6
40	H226 (Escamoso)	114 000	igual que el control	0,04	n/a
	SW900 (escamoso)	63 000	7,5	0,02	375
	HCC15 (escamoso)	59 000	igual que el control	0,003	n/a
	SK-MES-1 (Escamoso)	39 000	igual que el control	0,17	n/a
	H1703 (Escamoso)	23 000	igual que el control	0,7	n/a
	Otras líneas celulares Hs746T (Ga, amp)	350 000	0,11	0,018	6,1
	BT-20 (Br)	41 000	0,23	0,1	2,3
	U87MG (GBM)	22 000	1,9	0,21	9
	M059J (GBM)	87 000	3,6	0,03	120
	U118MG (GBM)	12 500	0,54	0,2	2,7
	KP4 (Pa)	15 000	2,9	0,02	145
	SW48 (CRC)	26 000	igual que el control	0,0029	>1000
	NHBE (epitelial bronquial normal)	40 000	ninguna	ninguna	n/a

El análisis FACS demostró que estas líneas celulares poseen un intervalo de niveles de expresión de cMet cuantificados mediante la capacidad de unión del anticuerpo a cMet que representa el número de moléculas de cMet de la superficie celular (TABLA 7B). La sensibilidad a ABBV-399 en el ensayo de proliferación celular se cuantificó como muerte máxima e IC₅₀ (TABLA 7B). Estos datos sugieren que hay un nivel umbral de expresión de cMet requerido para una muerte significativa por ABBV-399. Las excepciones a esto fueron las líneas celulares conocidas por tener un lazo de HGF autocriño, tales como IM 95, KP4 y U-87 MG, en las que los niveles de expresión de cMet más bajos eran suficientes para que ABBV-399 ejerciera una citotoxicidad significativa.

50

55

60

65

TABLA 7B. Expresión de cMet en células tumorales *in vitro* y sensibilidad a ABBV-399

		Expresión de cMet ^a	Muerte máxima ^b	ABBV-399 IC ₅₀ ^c
<i>Cáncer de pulmón</i>				
5	A549	43 000	22 %	1,6 +/- 1,1
	NCI-H1573	115 667	18 %	18 +/- 14
	NCI-H820	320 000	87 %	0,20 +/- 0,07
10	NCI-H441	197 000	56 %	0,06 +/- 0,05
	NCI-H1650	4500	13 %	47,9 +/- 8,5
	EBC-1	233 231	96 %	0,06 +/- 0,03
<i>Cáncer gástrico</i>				
15	Hs746T	350 000	87 %	0,11 +/- 0,06
	SNU-620	230 000	80 %	0,17 +/- 0,08
	SNU-5	291 000	85 %	0,28 +/- 0,07
20	IM-95	21 500	53 %	1,7 +/- 0,9
<i>Cáncer colorrectal</i>				
	SW48	25 500	0 %	NA
	HT-29	161 438	70 %	9,0 +/- 1,4
<i>Cáncer de mama</i>				
25	MDA-MB-231	30 500	0 %	NA
	MCF-7	8300	0 %	NA
<i>Cáncer de páncreas</i>				
30	KP4	15 300	53 %	2,9 +/- 1,9
<i>Glioblastoma</i>				
	U-87MG	22 000	30 %	1,9 +/- 0,1
<i>Líneas celulares no tumorales</i>				
35	NHBE (epitelial bronquial)	40 085	10 %	NA
	HUVEC (endotelial vascular)	15 790	6 %	NA
	HMEC (epitelial mamario)	ND	0 %	NA
40	PrEC (epitelial de próstata)	64 853	0 %	NA
	NHDF (fibroblastos dérmicos)	1602	0 %	NA

^a Número aproximado de moléculas de cMet en la superficie celular determinada por análisis FACS como capacidad de unión de anticuerpos para la unión de m224G11 (parental murino de ABT-700) a 10 µg/mL.

^b Relativo al control no tratado a ≤1 µg/mL en una proliferación de seis días.

Ejemplo 7. El ADC ABT 700-PBD inhibe la proliferación de células tumorales en un amplio panel de líneas celulares

50 Las células tumorales se sembraron a 2000-5000 células/pocillo en 180 µL de medio de crecimiento que contenía FBS al 10 % en placas de 96 pocillos y se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada con 5 % de CO₂. Al día siguiente, se agregaron titulaciones de ADC en 20 µL y las células se incubaron durante 6 días. La viabilidad celular se determinó mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. También se incluyó un ADC irrelevante de control negativo sin unir, conjugado con MMAE en todos los ensayos para confirmar que la muerte celular era dependiente del antígeno.

55 Los resultados se muestran en la figura 5. Ambos ADC de cMet fueron activos contra un panel diverso de tipos de tumores, con niveles variables de expresión de cMet (alta/baja) y amplificación génica (amp). La columna MMAE/PBD indica cuánto más el ADC MMAE se requiere para dar la misma actividad citotóxica que la lograda con el ADC PBD. En la mayoría de las líneas celulares, el ADC PBD es significativamente más potente que el conjugado MMAE.

Ejemplo 8. El ADC ABT 700-PBD es activo *in vitro* contra líneas celulares de cáncer colorrectal humano

65 Las células tumorales se sembraron a 2000-5000 células/pocillo en 180 µL de medio de crecimiento que contenía FBS al 10 % en placas de 96 pocillos y se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada con 5 % de CO₂. Al

día siguiente, se añadieron titulaciones de ADC y fármaco libre (PBD y MMAE) en 20 μ L y las células se incubaron durante 6 días. La viabilidad celular se determinó mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. También se incluyó un ADC irrelevante de control negativo sin unir, conjugado con MMAF (Ab095 MMAF) en todos los ensayos para confirmar que la muerte celular era dependiente del antígeno. El ADC cetuximab-MMAE es un control positivo. Los niveles de densidad del receptor se calcularon como se describe en el ejemplo 6.

Los resultados se muestran en las figuras 6A y 6B. El ABT700-PBD es activo contra una variedad de líneas celulares de cáncer colorrectal, incluidas aquellas con bajos niveles de receptores cMet en la superficie celular (por ejemplo, SW48, figura 6B). Una línea celular amplificada por el gen cMet en promedio tiene 200-300 K de receptores por célula. La actividad del ADC ABBV-399 se muestra además con fines comparativos. Donde no se ingresan resultados, no se observó actividad. En general, ABT700-PBD es más activo que ABBV-300 en líneas celulares de cáncer colorrectal.

15 Ejemplo 9. El ADC ABT 700-PBD es activo *in vitro* contra líneas celulares de cáncer de cerebro humano

Las células tumorales se sembraron a 2000-5000 células/pocillo en 180 μ L de medio de crecimiento que contenía FBS al 10 % en placas de 96 pocillos y se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada con 5 % de CO₂. Al día siguiente, se añadieron titulaciones de ADC y fármaco libre (PBD y MMAE) en 20 μ L y las células se incubaron durante 6 días. La viabilidad celular se determinó mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. También se incluyó un ADC irrelevante de control negativo sin unir, conjugado con MMAF (Ab095 MMAF) en todos los ensayos para confirmar que la muerte celular era dependiente del antígeno. Los niveles de densidad del receptor se calcularon como se describe en el ejemplo 6. Una línea celular amplificada por el gen cMet en promedio tiene 200-300 K de receptores por célula.

20 25 Los resultados se muestran en la figura 7. ABT700-PBD es activo contra una variedad de líneas celulares de cáncer de cerebro, que incluyen aquellas con bajos niveles de receptores cMet en la superficie celular (por ejemplo, SW48, figura 6B). La actividad del ADC ABBV-399 se muestra además con fines comparativos. Donde no se ingresan resultados, no se observó actividad. En general, ABT700-PBD es más activo que ABBV-300 en líneas celulares de 30 cáncer de cerebro.

35 Ejemplo 10. El ADC ABT 700-PBD es activo *in vivo* contra xenoinjertos de tumores colorrectales humanos

35 Se evaluó la eficacia *in vivo* de ABT-700, ABBV-399 y ABT-700 PBD en ratones trasplantados con células colorrectales SW-48 (cMet IHC 1+). Los experimentos se realizaron esencialmente como se describe en el ejemplo 13 más abajo.

40 Los ADC o anticuerpos se administraron cada siete días a las dosis mostradas (mg/kg). ABT-700 PBD es superior a ABBV-399 en xenoinjertos SW-48 de baja expresión de cMet. Véase la figura 8.

40 Ejemplo 11. Los ADC ABBV-399 y ABT700-PBD son activos *in vivo* contra xenoinjertos derivados de pacientes con NSCLC humano

45 50 La eficacia de los ABBV-399 ABT700-PBD se determinó en xenoinjertos derivados de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y colorrectal. Se implantaron por vía subcutánea fragmentos tumorales de 3 a 5 mm³ en la etapa 3 (P3) en el flanco trasero derecho de ratones NSG (The Jackson Laboratory) con un trocar. ABBV-399 y ABT-700 PBD se administraron cada siete días para un total de seis dosis. Los números entre paréntesis representan la dosis administrada en mg/kg. Para todos los grupos, los volúmenes tumorales se trazaron solo por la duración que permitió que el conjunto completo de animales permaneciera en estudio. Si los animales tuvieran que retirarse del estudio, se monitoreó el crecimiento tumoral de los animales restantes hasta alcanzar los criterios de valoración definidos. Los resultados del retraso del crecimiento tumoral (TGD) se muestran en la tabla 8.

55

60

65

#	Indicación	Modelo PDX	TGD ¹ (%) de ABBV-399	TGD (%) de ABT-700 PBD
5	1	Colorrectal	CTG-0440	12
10	2	Colorrectal	CTG-0084	0
15	3	Colorrectal	CTG-0419	54
20	4	Colorrectal	CTG-0117	0
25	5	Colorrectal	CTG-0387	0
30	6	Colorrectal	CTG-0058	71
35	7	Colorrectal	CTG-0115	114
40	8	Colorrectal	CTG-0796	78
45	9	Colorrectal	CTG-0382	126
50	10	Colorrectal	CTG-0062	0
55	11	Colorrectal	CTG-0358	94
60	12	Colorrectal	CTG-0406	0
65	13	Colorrectal	CTG-0652	350
70	14	NSCL	CTG-0176	71
75	15	NSCL	CTG-0363	0
80	16	NSCL	CTG-0164	25
85	17	NSCL	CTG-0165	170
90	18	NSCL	CTG-0178	0
95	19	NSCL	CTG-0162	88
100	20	NSCL	CTG-0159	288
105	21	NSCL	CTG-0170	336
110	22	NSCL	CTG-0167	0
115	1 ^{Retraso del crecimiento tumoral (TGD), expresado como un porcentaje, es la diferencia de la mediana del tiempo de los tumores grupales tratados con el artículo de prueba para alcanzar 1 cm³ en comparación con el grupo control.}			

Se muestran gráficos para tres xenoinjertos tumorales humanos diferentes con niveles de expresión relativamente bajos (CTG-0363), intermedios (CTG-0159) y altos (CTG-0170) de ARNm de cMet, un sustituto de los niveles de proteína cMet en la superficie celular (figuras 9A, 9B y 9C, respectivamente). La respuesta tumoral a cada ADC depende de los niveles de cMet. El ADC ABT700-PBD es más activo que el ABBV-399, a aproximadamente 1/10 de la dosis.

Ejemplo 12. Los ABBV-399 son activos *in vivo* contra xenoinjertos derivados de pacientes con NSCLC humano

Para los modelos de xenoinjerto derivados de pacientes LG0703 y LG1049 (The Jackson Laboratory, Sacramento, CA), se determinó la eficacia de ABBV-399 en xenoinjertos derivados de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se implantaron por vía subcutánea fragmentos tumorales de 3 a 5 mm³ en la etapa 3 (P3) en el flanco trasero derecho de ratones NSG (The Jackson Laboratory) con un trocar. Para todos los grupos, los volúmenes tumorales se trazaron solo por la duración que permitió que el conjunto completo de animales permaneciera en estudio. Si los animales tuvieran que retirarse del estudio, se monitoreó el crecimiento tumoral de los animales restantes hasta alcanzar los criterios de valoración definidos. La eficacia se representa en un diagrama de Kaplan-Meier para los modelos (A) LG0703 y (B) LG1049 como fracciones que alcanzan los volúmenes de tumores indicados después de la terapia. En ambos modelos, se administraron ABBV-399 y agentes de control cada cuatro días para un total de seis dosis. En el modelo LG1049, se administró ABT-700 cada siete días para un total de seis dosis. Los números entre paréntesis representan la dosis administrada en mg/kg.

El ADC ABBV-399 es más activo que el ABT-700 solo. Véase la figura 10.

Ejemplo 13. El ABBV399, solo y en combinación, inhibe el crecimiento tumoral en tumores que sobreexpresan cMet en modelos animales

ABBV-399 ha demostrado efectos antitumorales robustos y reproducibles en una variedad de modelos de xenoinjerto, que incluyen los modelos multiformes de cáncer gástrico, NSCLC y glioblastoma. La actividad en los tumores se basa en parte en la entrega de la carga útil citotóxica de MMAE. Además, ABBV-399 puede tener

además actividad antitumoral mediante la inhibición de la señalización de cMet tanto dependiente de HGF como independiente de HGF y la función efectora mediada por anticuerpos.

- 5 La eficacia *in vivo* de ABBV-399 se evaluó en ratones trasplantados con (figura 11A) cáncer gástrico Hs746T, (figura 11B) células de cáncer de pulmón NCI-H441 y (figura 11C) células de cáncer colorrectal SW-40. Se obtuvieron ratones hembra SCID, SCID-Beige y desnudos de Charles River (Wilmington, MA) y se alojaron a diez ratones por jaula. El peso corporal tras la llegada fue de 20-22 g. La comida y agua estaban disponibles a voluntad. Los ratones se aclimataron a las instalaciones de animales durante un período de al menos una semana antes del comienzo de los experimentos. Los animales se probaron en la fase de luz de un programa de 12 horas de luz: 12 horas de oscuridad (luces encendidas a las 06:00 horas). Todos los experimentos se realizaron de conformidad con el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de AbbVie y las Guías de los Institutos Nacionales de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio en una instalación acreditada por la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio.
- 10 15 Para generar xenoinjertos, se injectó por vía subcutánea una suspensión de células tumorales viables mezcladas con una cantidad igual de Matrigel (BD Biosciences) en el costado de ratones de 6 a 8 semanas de edad. El volumen de inyección fue de 0,2 mL compuesto de una mezcla 1:1 de S-MEM y Matrigel (BD Biosciences). Los tumores se emparejaron en tamaño a aproximadamente 200-250 mm³ a menos que se indicara de cualquier otra manera. La terapia comenzó el día o 24 h después del emparejamiento del tamaño de los tumores. Los ratones pesaron aproximadamente 25 g al inicio de la terapia. Cada grupo experimental incluyó 8-10 animales. Los tumores se midieron dos o tres veces por semana. Las mediciones de la longitud (L) y el ancho (W) del tumor se obtuvieron mediante calibradores electrónicos y el volumen se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación: V = L x W²/2. Los ratones se sacrificaron cuando el volumen del tumor alcanzó un máximo de 3000 mm³ o tras la presentación de ulceraciones cutáneas u otras morbilidades, lo que ocurriría primero. Para Hs746T, el ABT-700 se administró cada siete días, mientras que el ABBV-399 se administró cada cuatro días. Para los xenoinjertos de NCI-H441, se administraron ABT-700 y ABBV-399 cada cuatro días para un total de seis dosis. Los números entre paréntesis representan la dosis administrada en mg/kg y las flechas indican los días de administración. En ambos tipos de cáncer, el ADB ABBV-399 es más activo que el ABT-700 solo, y el efecto depende de la dosis (figuras 11A y 11B).
- 20 25 30 35 40 (figura 11C) La eficacia de combinación de ABBV-399 y FOLFIRI se determinó mediante el uso de xenoinjertos de cáncer colorrectal humano SW-48. Se obtuvieron 5-fluorouracilo (APP Pharmaceuticals, Schaumburg, IL), irinotecán (Hospira, Lake Forest, IL) como soluciones y se diluyeron con cloruro de sodio al 0,9 % para inyección (USP) y leucovorina cálcica (Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI) se obtuvo como una sal y se reconstituyó con solución salina antes de la dosificación. Los agentes estándar de atención 5-fluorouracilo (50 mg/kg) e irinotecán (30 mg/kg) se administraron por vía intravenosa y leucovorina (25 mg/kg) se administró por vía oral en régimen de Q7Dx5 (FOLFIRI). El control de IgG, Ig MMAE y ABBV-399 se administraron por vía intraperitoneal cada siete días. Los números entre paréntesis representan la dosis administrada en mg/kg y las flechas indican los días de administración. La combinación de ABBV-399 + FOLFIRI es eficaz en los xenoinjertos de cáncer de colon SW-48.
- 45 50 55 60 Ejemplo 14. Eficacia de ABBV-399 contra modelos de xenoinjerto de tumores humanos refractarios a ABT-700
- La eficacia de ABBV-399 se evaluó en ratones xenotrasplantados con Hs746T parental solo (figura 12B) o después de una recaída tras el tratamiento con ABT-700 (figuras 12A y 12B). La figura 12C evalúa la eficacia de ABBV-399 después de una recaída tras el tratamiento con ABT-700 en xenoinjertos de ratones trasplantados con tumores de xenoinjerto EBC-1. Los números entre paréntesis representan la dosis administrada en mg/kg y las flechas indican los días de administración. Los volúmenes tumorales se representan como media ± S.E.M.
- La eficacia de ABBV-399 se evaluó en un modelo de carcinoma gástrico (Hs746T) y un modelo de carcinoma de células escamosas de pulmón (EBC-1) que se hicieron refractarios a ABT-700 por exposición repetida al anticuerpo *in vivo* (Hs746T ABT-700R y EBC-1 ABT-700R). Inicialmente, el tratamiento de xenoinjertos derivados del Hs746T parental con ABT-700 resultó en estancamiento tumoral seguido de recaída (figura 12A; línea azul). El tratamiento de estos tumores recurrentes (línea roja) con ABBV-399 condujo a la regresión (figura 12A, línea roja). Por el contrario, los xenoinjertos Hs746T ABT-700R fueron refractarios al tratamiento con ABT-700 con rápido crecimiento tumoral en la terapia (figura 12B; línea azul). Cuando estos tumores refractarios alcanzaron un tamaño medio de cohorte de aproximadamente 1000 mm³, el tratamiento con ABBV-399 resultó en una regresión tumoral (figura 12B; línea roja) seguida de un rápido crecimiento eventual. El tratamiento de Hs746T ABT-700R de aproximadamente 300 mm³ con ABBV-399 resultó en una regresión tumoral completa (figura 12B). Se observaron resultados similares después del tratamiento de la línea celular resistente a ABT-700 EBC-1 con ABT-700 seguido de ABBV-399. Estos resultados sugieren que la eficacia de ABBV-399 es independiente de la respuesta a ABT-700, al menos para líneas celulares con cMet amplificado.

Ejemplo 15. Formulación de ABBV-399 para uso clínico

65 El producto farmacológico ABBV-399 se proporciona como un polvo liofilizado estéril para reconstitución. Cada vial contiene 100 mg de ABBV-399. Después de la reconstitución con 5,0 mL de agua estéril para inyección, la concentración final de ABBV-399 es de 20 mg/mL. Además de ABBV-399, la formulación contiene sacarosa,

polisorbato 80 y está en un tampón de histidina. Antes de la administración, el ABBV-399 se diluye adicionalmente en solución salina normal a un rango de concentración entre 1-10 mg/mL, en dependencia del peso del sujeto.

Ejemplo 16. Estudio abierto de fase I, de escalado de dosis y de expansión de ABBV-399, un conjugado de fármacos con anticuerpos (ADC) dirigido a cMet, en pacientes (pts) con tumores sólidos avanzados

16.1. Resumen

Un estudio abierto de fase 1/1b en curso evalúa la seguridad, la farmacocinética (PK) y la eficacia preliminar de ABBV-399 en sujetos con tumores sólidos avanzados. El estudio consta de dos fases: (1) una Fase de Escalado/Expansión de dosis (Monoterapia) y una Fase de Terapia Combinada. Los sujetos con tumores sólidos avanzados con sobreexpresión de cMet, mutación del exón 14 de MET o amplificación de MET que posiblemente incluyen, pero no se limitan a, cáncer de NSCLC, esófago/gástrico, CCR o de cabeza y cuello pueden inscribirse en las fases de expansión de dosis y terapia combinada del estudio.

La fase de monoterapia del estudio evaluó la seguridad y el perfil farmacocinético de ABBV-399 cuando se administró por vía intravenosa en aproximadamente 24 a 42 sujetos al seguir el esquema de escalado de dosis representado en la figura 13. El ABBV-399 se administró a niveles de dosis crecientes que comienzan a partir de 0,15 mg/kg en ciclos de dosificación de 21 días. Según los datos de seguridad y PK a partir de la dosificación cada 21 días, el ABBV-399 también se administrará cada 14 días en un programa de 28 días. Se inscribirán de tres a 6 sujetos en cada cohorte y se dosificarán una vez cada 21 (una dosis por ciclo de 21 días) o 14 (2 dosis por ciclo de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) o la dosis máxima administrada (MAD). Las definiciones de toxicidad limitante de dosis (DLT) se usarán para tomar decisiones con respecto al escalado de la dosis. Según los datos disponibles de seguridad, PK y farmacodinámica (PDx), se inscribirán hasta 40 sujetos en una cohorte de expansión que evaluará además el ABBV-399 a un nivel de dosis que sea igual o inferior a la MTD o MAD. En la dosis de expansión, se inscribirán sujetos con tumores sólidos avanzados con sobreexpresión de cMet, mutación del exón 14 de MET o amplificación de MET.

En la fase de terapia combinada, se inscribirán hasta 18 sujetos en cada uno de los grupos de terapia combinada como se describe más abajo:

- Cohorte de combinación A: sujetos elegibles para recibir ABBV-399 más erlotinib
- Cohorte de combinación B: sujetos elegibles para recibir ABBV-399 más cetuximab
- Cohorte de combinación C: sujetos elegibles para recibir ABBV-399 más bevacizumab
- Cohorte de combinación D: sujetos elegibles para recibir ABBV-399 más nivolumab

Todos los sujetos serán evaluados para la seguridad y la tolerabilidad del régimen, el perfil PK de ABBV-399 y la evidencia preliminar de eficacia. En los grupos de terapia combinada, se pueden inscribir sujetos con tumores sólidos avanzados con sobreexpresión de cMet, mutación del exón 14 de MET o amplificación de MET. Los sujetos en los grupos combinados A, B o C serán asignados a un programa de dosificación de ABBV-399 de 14 o 21 días, mientras que los sujetos en el grupo D recibirán ABBV-399 en un programa de 14 días para coincidir con nivolumab con dosificación cada 14 días.

Se requiere tejido tumoral de archivo para inscribirse en este estudio. El tejido tumoral se analizará para determinar la proteína cMet, el número de copias de MET y otros biomarcadores. La expresión de cMet se determinará mediante un ensayo de inmunohistoquímica; la amplificación de MET se determinará por hibridación fluorescente in situ (FISH) o secuenciación de ADN del tumor o ADN tumoral circulante.

16.2. Selección de pacientes: diagnóstico y criterios principales para la inclusión/exclusión

Algunos de los criterios para la inclusión en el escalado/expansión de dosis en monoterapia con ABBV-399:

- El sujeto debe tener ≥18 años
- Sujeto con tumor sólido avanzado que incluye, pero no se limita a, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer colorrectal, de mama, de ovario, esofágico/gástrico y de cabeza y cuello.
- El sujeto debe tener un tumor sólido avanzado que no sea susceptible de resección quirúrgica u otras opciones terapéuticas aprobadas que hayan demostrado beneficio clínico.
 - Para la expansión de dosis: el sujeto debe tener tumor con sobreexpresión de cMet, mutación del exón 14 de MET o amplificación de MET.

- El sujeto tiene un estado de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0 a 2.
- El sujeto debe tener una enfermedad medible según RECIST versión 1.1

5 Criterios de inclusión adicionales para sujetos inscritos en la fase de terapia combinada

- Los sujetos en los grupos de terapia combinada deben cumplir con los criterios de inclusión anteriores y ser elegibles para recibir erlotinib, cetuximab, bevacizumab o nivolumab según la información de prescripción más actualizada, o según el criterio del investigador.

10 Criterios principales de exclusión:

Para todas las cohortes:

- El sujeto ha recibido terapia contra el cáncer que incluye quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia biológica o cualquier investigación dentro de un período de 21 días, o terapia herbal dentro de los 7 días anteriores a la primera dosis de ABBV-399.
- La radioterapia paliativa para o metástasis de huesos, pieles subcutáneas dolorosas durante 10 fracciones o menos no está sujeta a un período de lavado.
- Para moléculas pequeñas específicas aprobadas, un período de lavado de 5 semividas es adecuado (no se requiere un período de lavado para los sujetos que actualmente toman erlotinib).
- El sujeto ha conocido metástasis no controladas en el sistema nervioso central (SNC). Los sujetos con metástasis cerebrales son elegibles después de la terapia definitiva, siempre que estén asintomáticos sin esteroides y anticonvulsivos durante al menos 2 semanas antes de la primera dosis de ABBV-399.
- El sujeto tiene eventos adversos clínicamente significativos no resueltos \geq Grado 2 de la terapia contra el cáncer previa, excepto para alopecia o anemia.
- El sujeto ha tenido una cirugía mayor dentro de los 21 días previos a la primera dosis de ABBV-399.

35 Criterios de exclusión adicionales para sujetos inscritos en la fase de terapia combinada

- Los sujetos inscritos en la fase de terapia combinada deben satisfacer los criterios de exclusión anteriores y también los siguientes: + Los sujetos no pueden recibir ABBV-399 en combinación con erlotinib, cetuximab, bevacizumab o nivolumab si tienen alguna condición médica que en opinión del investigador el sujeto tiene un riesgo inaceptablemente alto de toxicidad a partir de la combinación.
- Los sujetos pueden no recibir cetuximab si tienen mutación K-ras.
- Los sujetos pueden no recibir bevacizumab si tienen NSCLC escamoso.

45 También está previsto que, en ciertos estudios y para el uso clínico futuro de los ADC anti-cMet divulgados en la presente descripción, los pacientes se seleccionen en función de sus niveles de expresión de cMet (amplificación génica, cMet de membrana) y mutación del exón 14 de MET. Los métodos para evaluar cada uno de estos marcadores se proporcionan más abajo.

50 16.3 Régimen de dosificación

Fase de escalado/expansión de dosis:

55 El ABBV-399 se administró como una infusión intravenosa una vez cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. La dosificación comenzó a 0,15 mg/kg y se escaló a 0,3, 0,6, 1,2, 1,8, 2,4, 3,0 y 3,3 mg/kg en cohortes posteriores según lo tolerado. Pueden emplearse dosis alternativas (intermedias o superiores) o programas de dosificación en base a la seguridad clínica y los datos de PK. También se utilizó una dosis de 2,7 mg/kg en función de la seguridad clínica y los datos de PK. Según los datos de seguridad y PK de la dosificación cada 21 días, el ABBV-399 se administrará además cada 14 días en un programa de 28 días (dosis inicial de 1,6 mg/kg). El ABBV-399 se ha administrado durante 30 ± 10 minutos. No se administra como un impulso intravenoso o bolo.

60 Fase de terapia combinada:

65 El ABBV-399 se combinará con dosis estándar de erlotinib, cetuximab, bevacizumab o nivolumab a partir de un nivel

de dosis de ABBV-399 por debajo de la MTD o MAD y después se elevará no más que la MTD o MAD determinada en el escalado/expansión de dosis con monoterapia. Las definiciones de toxicidad limitante de la dosis se aplicarán a la porción de escalado de dosis de cada combinación.

5	Producto en investigación: ABBV-399 Dosis: Dosis actual 2,7 mg/kg de ABBV-399 por cada dosificación de 21 días 1,6 mg/kg dosis inicial de ABBV-399 cada dosificación de 14 días La dosis para sujetos con peso >100 kg debe calcularse para 100 kg Modo de administración: Infusión IV Frecuencia de administración Cada 21 días (ciclo de 21 días) o Cada 14 días (ciclo de 28 días)
10	Terapia de referencia: Erlotinib Dosis: 150 mg Modo de administración: Oral Frecuencia de administración Cada día
15	Terapia de referencia: Cetuximab Dosis: Dosis inicial de 400 mg/m ² durante 120 minutos; después 250 mg/m ² durante 60 minutos Modo de administración: Infusión IV Frecuencia de administración Cada 7 días
20	Terapia de referencia: Bevacizumab Dosis: 10-15 mg/kg Modo de administración: Infusión IV Frecuencia de administración Cada 21 días (15 mg/kg) o cada 14 días (10 mg/kg)
25	Terapia de referencia: Nivolumab Dosis: 3 mg/kg Modo de administración: Infusión IV Frecuencia de administración Cada 14 días
30	Duración del tratamiento: los sujetos con beneficio clínico (CR, PR o SD) podrán continuar el tratamiento del estudio con ABBV-399 hasta la progresión de la enfermedad, efectos secundarios intolerables o hasta por 24 meses. Los sujetos con beneficio clínico más allá de 24 meses y capaces de tolerar el fármaco pueden continuar el tratamiento en un estudio de extensión.
35	

16.4. Evaluaciones

Las visitas de estudio y las evaluaciones se realizarán en la selección, y al menos semanalmente durante el primer ciclo y el día 1 de cada ciclo posterior. Las evaluaciones incluirán un examen físico limitado, pruebas de hematología y química antes de la dosificación del fármaco del estudio y en la visita final. Los ECG se recolectarán en la selección, el día 1 del ciclo 1, el día 1 del ciclo 2 y en la visita final. Los eventos adversos, los datos de laboratorio y los signos vitales se evaluarán a lo largo del estudio.

Las evaluaciones radiográficas iniciales del tumor con CT (o MRI) de la cabeza, el tórax, el abdomen y la pelvis se obtendrán no más de 28 días antes del día 1 del ciclo 1. La exploración de CT (o MRI) se repetirá aproximadamente cada 6 semanas después del inicio de la terapia para evaluar el alcance de la carga tumoral. Las evaluaciones radiográficas del tumor continuarán hasta que la progresión de la enfermedad se documente mediante imágenes, el inicio de una nueva terapia contra el cáncer, la muerte o la retirada del consentimiento. La evaluación de la respuesta se basará en RECIST versión 1.1. Además, el investigador evaluará al sujeto en busca de evidencia de progresión clínica de la enfermedad en cada visita.

16.4.1. Evaluaciones de biomarcadores

Se requiere tejido tumoral de archivo (se prefiere la muestra más reciente) para inscribirse en este estudio. Si un sujeto tiene datos de laboratorio locales o centrales que muestran la sobreexpresión de cMet, mutación del exón 14 de MET o amplificación de MET y no hay tejido tumoral de archivo disponible, el sujeto puede ser elegible después de una discusión con el Monitor Médico. Puede obtenerse una biopsia opcional previa y durante el tratamiento (en cualquier momento después del inicio de la terapia) de los sujetos que consienten voluntariamente si es seguro hacerlo a juicio del investigador. Deben seguirse los procedimientos institucionales para fijar e incrustar tejido recién recolectado en parafina. El tejido tumoral se analizará para determinar la proteína cMet, el número de copias de MET y otros biomarcadores.

La expresión de cMet se determinará mediante un ensayo de inmunohistoquímica (véase el ejemplo 17); la amplificación de MET se determinará mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) o secuenciación de ADN de tumor o ADN de tumor circulante (véase el ejemplo 18). Las muestras biológicas se recolectarán en puntos de tiempo designados durante todo el estudio para realizar investigaciones con la intención de identificar biomarcadores

asociados con el resultado del sujeto o para caracterizar mejor la enfermedad.

Criterios de evaluación

5	Eficacia: los criterios de valoración de eficacia incluyen la tasa de respuesta objetiva (ORR) (determinada mediante el uso de RECIST versión 1.1), supervivencia libre de progresión (PFS) y duración de la respuesta general (DOR). Las evaluaciones radiológicas consistirán en exploraciones de CT (o MRI en sujetos que no pueden tolerar el contraste) y se realizarán aproximadamente cada 6 semanas después del inicio de la terapia para evaluar el grado de carga tumoral. Las evaluaciones radiográficas del tumor continuarán hasta que la progresión de la enfermedad se documente mediante imágenes, el inicio de una nueva terapia contra el cáncer, la muerte o la retirada del consentimiento. Las evaluaciones de respuesta se basarán en los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts B, y otros New response evaluation criteria in solid tumors: guía RECIST revisada (versión 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45:228-47.
10	
15	Farmacocinética: se usarán muestras de sangre para el análisis de niveles de ABBV-399, ABT-700 total y fármaco MMAE libre para evaluar los parámetros farmacocinéticos PK. Las muestras de sangre para anticuerpos antifármacos (ADA) y ADA neutralizantes (nADA) se recolectarán en puntos de tiempo designados durante todo el estudio y la ADA/nADA se correlacionarán con PK y resultados de seguridad.
20	Seguridad: los eventos adversos, los perfiles de laboratorio, los exámenes físicos y los signos vitales se evaluarán durante todo el estudio. Los eventos adversos se clasificarán de acuerdo con los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI CTCAE), versión 4.03.
25	Métodos estadísticos: Eficacia: se realizarán análisis de ORR, PFS y DOR para todos los sujetos dosificados evaluables. Farmacocinética: las concentraciones séricas de los valores de los parámetros ABBV-399 y PK se tabularán para cada sujeto y cada régimen y se calcularán estadísticas resumidas para cada tiempo de muestreo y cada parámetro.
30	Seguridad: La seguridad de ABBV-399 se evaluará mediante la evaluación de la exposición al fármaco del estudio, los eventos adversos, los eventos adversos graves, todas las muertes, así como también los cambios en las determinaciones de laboratorio y los parámetros de los signos vitales.

Eficacia

35 Todos los análisis de eficacia son de naturaleza exploratoria. Los criterios de valoración de eficacia exploratoria incluyen la tasa de respuesta objetiva (ORR) (determinada mediante el uso de RECIST versión 1.1) supervivencia libre de progresión (PFS) y duración de la respuesta (DOR).

Tasa de respuesta objetiva

40 La tasa de respuesta objetiva (ORR) se define como la proporción de sujetos con una respuesta parcial o completa confirmada al tratamiento. La ORR para cada cohorte de tratamiento se estimará con todos los sitios agrupados. Los intervalos de confianza del 80 % a 2 lados de ORR, así como también de las tasas de CR y PR, se proporcionarán según el método de Clopper-Pearson (exacto).

45 Supervivencia libre de progresión

50 Para cada sujeto, el tiempo de PFS se define como el tiempo desde la primera dosis de ABBV-399 del sujeto hasta la progresión de la enfermedad o la muerte del sujeto, lo que ocurra primero. En el caso de que ninguno de los dos eventos ocurra, el tiempo de PFS se censurará en la fecha de la última evaluación de la enfermedad. Todos los sujetos serán seguidos hasta la progresión de la enfermedad o hasta 24 meses para aquellos que continúan el estudio de fármacos.

55 El tiempo de PFS para las cohortes de tratamiento se resumirá mediante estimaciones de Kaplan-Meier. El tiempo medio y mediano con intervalos de confianza de 80 % a 2 lados se calculará para describir las distribuciones del tiempo hasta el evento.

Duración de la respuesta

60 La duración de la respuesta (DOR) para un sujeto se define como el tiempo desde la respuesta objetiva inicial del sujeto a la terapia con el fármaco del estudio hasta la progresión de la enfermedad o la muerte, lo que ocurra primero. Si las fechas de progresión de la enfermedad o muerte no están disponibles, el DOR será censurado en la fecha de la última evaluación del tumor. La DOR se analizará de la misma manera que para PFS.

65 Evaluaciones de tumores

La evaluación radiográfica inicial del tumor debe realizarse dentro de los 28 días anteriores al día 1 del ciclo 1 y

consistirá en CT (o MRI o CT sin contraste en sujetos que no pueden tolerar el contraste) de la cabeza, el tórax, el abdomen y la pelvis (y otras regiones involucradas en tumores según lo clínicamente indicado). En general, las imágenes durante el tratamiento con ABBV-399 ocurrirán aproximadamente cada 6 semanas (las imágenes pueden obtenerse hasta 7 días antes de la siguiente dosis del fármaco). Para la combinación ABBV-399 con nivolumab, la primera imagen en tratamiento planificada ocurrirá aproximadamente a las 9 semanas con imágenes posteriores aproximadamente cada 6 semanas. Las imágenes deben realizarse antes de administrar la siguiente dosis programada de ABBV-399. Los sujetos que suspendan el fármaco del estudio por cualquier motivo que no sea la enfermedad progresiva demostrada por imagen serán seguidos hasta que tengan una enfermedad progresiva documentada por imagen o comiencen una nueva terapia anticancerígena, la muerte o retiren el consentimiento. Las imágenes se realizarán además en la visita final para los sujetos que no hayan tenido una progresión radiográfica documentada según los criterios RECIST 1.1 si se justifica clínicamente. Las imágenes pueden realizarse además en otros momentos si el investigador sospecha la progresión del tumor. Las imágenes del cerebro para la enfermedad metastásica solo se repetirán si está clínicamente indicado. La misma técnica de imagen debe usarse durante todo el estudio si es posible. La evaluación del tumor realizada en la selección servirá como base inicial para la evaluación clínica. Los cambios en las lesiones medibles durante el curso de la terapia se evaluarán mediante el uso de RECIST versión 1.1, como se describe más abajo.

RECIST (Versión 1.1) Criterios para la respuesta tumoral

Los criterios de respuesta se evaluarán mediante el uso de RECIST (versión 1.1). Los cambios en las lesiones medibles durante el curso de la terapia deben evaluarse mediante el uso de los criterios que se enumeran más abajo.

a. Elegibilidad

Los sujetos con enfermedad medible al inicio pueden tener una respuesta tumoral objetiva evaluada por los criterios RECIST. La enfermedad medible se define por la presencia de al menos una lesión medible. Si la enfermedad medible se limita a una lesión solitaria, su naturaleza neoplásica debe confirmarse mediante citología/histología si es posible.

b. Capacidad de medición

Lesiones medibles	Lesiones medidas con precisión en al menos una dimensión con un tamaño mínimo de:
	<ul style="list-style-type: none"> diámetro más largo ≥ 10 mm (grosor de corte de la exploración de CT no mayor a 5 mm) Medición de calibre de 10 mm por examen clínico
Lesiones no medibles	Todas las demás lesiones, incluidas las pequeñas (diámetro más largo < 10 mm), así como las lesiones verdaderamente no medibles. Las lesiones consideradas realmente no medibles incluyen: enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural/periódico, enfermedad inflamatoria de las mamas, afectación linfangítica de la piel o pulmón y también masas abdominales que no se confirman y se siguen con técnicas de imagen.
Ganglios linfáticos malignos medibles	Para ser considerado patológicamente agrandado y medible, un ganglio linfático debe tener ≥ 15 mm en el eje corto cuando se evalúa mediante una exploración de CT (se recomienda que el grosor del corte de la exploración de CT no sea mayor de 5 mm). Al inicio y en el seguimiento, solo se medirá y seguirá el eje corto.
Ganglios linfáticos malignos no medibles	Ganglios linfáticos patológicos con ≥ 10 a < 15 mm de eje corto.

Todas las mediciones deben tomarse y registrarse en notación métrica, mediante el uso de calibradores si se evalúa clínicamente. Todas las evaluaciones de inicio deben realizarse lo más cerca posible al comienzo del tratamiento y no más de 4 semanas antes del comienzo del tratamiento.

Se debe utilizar el mismo método de evaluación y la misma técnica para caracterizar cada lesión identificada e informada al inicio y durante el seguimiento.

Las lesiones clínicas solo se considerarán medibles cuando sean superficiales (por ejemplo, nódulos cutáneos y ganglios linfáticos palpables) y tengan un diámetro ≥ 10 mm, según se evalúe con calibradores. Para el caso de las lesiones cutáneas, se recomienda la documentación mediante fotografía en color que incluya una regla para estimar el tamaño de la lesión.

c. Métodos de medición

La CT convencional debe realizarse con cortes de 5 mm o menos en el grosor de corte contiguo. Esto se aplica a los tumores de tórax y abdomen. Debe incorporarse una escala en todas las mediciones radiográficas.

- 5 La citología y la histología pueden usarse para diferenciar entre la respuesta parcial (PR) y la respuesta completa (CR) en casos raros.
- d. Documentación de inicio de lesiones "diana" y "no diana"
- 10 Todas las lesiones medibles hasta un máximo de 2 lesiones por órgano y 5 lesiones en total, representativas de todos los órganos involucrados deben identificarse como lesiones diana y registrarse y medirse al inicio. Las lesiones tumorales situadas en un área previamente irradiada, o en un área sometida a otra terapia loco-regional, generalmente no se consideran medibles a menos que se haya demostrado progresión en la lesión.
- 15 Los ganglios linfáticos merecen una mención especial ya que son estructuras anatómicas normales que pueden ser visibles mediante imágenes, incluso si no están involucradas por el tumor. Los ganglios patológicos que se definen como medibles y pueden identificarse como lesiones diana deben cumplir el criterio de un eje corto de ≥ 15 mm mediante exploración de CT. Solo el eje corto de estos ganglios contribuirá a la suma del inicio. El eje corto del ganglio es el diámetro normalmente usado por los radiólogos para juzgar si un ganglio está afectado por un tumor sólido. El tamaño nodal se informa normalmente como dos dimensiones en el plano en el que se obtiene la imagen (para la exploración de CT, este es casi siempre el plano axial). La más pequeña de estas medidas es el eje corto. Por ejemplo, un ganglio abdominal que se informa como de $20\text{ mm} \times 30\text{ mm}$ tiene un eje corto de 20 mm y califica como un ganglio maligno medible. En este ejemplo, 20 mm debe registrarse como la medición del ganglio. Todos los demás ganglios patológicos (aquellos con eje corto ≥ 10 mm, pero < 15 mm) deben considerarse lesiones no diana. Los ganglios que tienen un eje corto < 10 mm se consideran no patológicos y no deben registrarse ni seguirse.
- 20
- 25
- 30
- 35 e. Evaluación de lesiones diana
- Respuesta completa (CR):
- 40 La desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea diana o no diana) debe tener una reducción en el eje corto a < 10 mm.
- Respuesta parcial (PR):
- 45 Al menos una disminución de 30 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, donde se toma como referencia la suma de los diámetros inicial.
- Enfermedad progresiva (PD):
- 50 Al menos un aumento del 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, donde se toma como referencia la suma más pequeña de los diámetros registrada desde que comenzó el tratamiento (inicial o posterior) o la aparición de una o más lesiones nuevas. Además del aumento relativo del 20 %, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm.
- 55 Enfermedad estable (DE):
- Ni contracción suficiente para calificar para RP ni aumento suficiente para calificar para PD, donde se toma como referencia la suma más pequeña de los diámetros desde que comenzó el tratamiento (inicial o posterior).
- 60 Evaluación de lesiones diana:
- 65 Los ganglios linfáticos identificados como lesiones diana siempre deben tener la medición real del eje corto registrada (medida en el mismo plano anatómico que el examen inicial), incluso si los ganglios retroceden a menos de 10 mm en el estudio. Esto significa que cuando los ganglios linfáticos se incluyen como lesiones diana, la 'suma' de las lesiones puede no ser cero incluso si se cumplen los criterios de respuesta completa, ya que un ganglio linfático normal se define como el que tiene un eje corto de < 10 mm. Para PR, SD y PD, la medición real del eje

corto de los ganglios debe incluirse en la suma de las lesiones diana.

Todas las lesiones (nodales y no nodales) registradas al inicio del estudio deben tener sus mediciones reales registradas en cada evaluación posterior, incluso cuando son muy pequeñas (<5 mm). Sin embargo, a veces las lesiones diana o los ganglios linfáticos se vuelven demasiado pequeños para medir. Si el radiólogo considera que la lesión probablemente ha desaparecido, la medición debe registrarse como 0 mm. Si se cree que la lesión está presente, pero es demasiado pequeña para medirla, se debe asignar un valor predeterminado de 5 mm (derivado del espesor de corte de CT de 5 mm). La medición de estas lesiones es potencialmente no reproducible; por lo tanto, proporcionar este valor predeterminado evitará respuestas falsas o progresos basados en errores de medición.

10 f. Evaluación de lesiones no diana

Respuesta completa (CR):

15 La desaparición de todas las lesiones no diana y la normalización del nivel del marcador tumoral. Todos los ganglios linfáticos deben ser de tamaño no patológico (<10 mm de eje corto).

Sin CR/Sin PD:

20 Persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento del nivel del marcador tumoral por encima de los límites normales.

Enfermedad progresiva (PD):

25 Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.

30 En este contexto, para lograr una 'progresión inequívoca' sobre la base de la enfermedad no diana, debe haber un nivel general de empeoramiento sustancial en la enfermedad no diana tal que, incluso en presencia de SD o PR en la enfermedad diana, la carga tumoral general ha aumentado lo suficiente como para merecer la interrupción del tratamiento. Un modesto 'aumento' en el tamaño de una o más lesiones no diana no suele ser suficiente para calificar para el estado de progresión inequívoca. Por lo tanto, la designación de la progresión general únicamente sobre la base del cambio en la enfermedad no diana frente a SD o PR de la enfermedad diana será extremadamente rara.

35 Nota: Si el sujeto interrumpe el tratamiento por deterioro sintomático, debe hacerse todo lo posible para documentar la progresión objetiva incluso después de la interrupción del tratamiento.

Nuevas lesiones

40 La aparición de nuevas lesiones malignas denota la progresión de la enfermedad. Si bien no existen criterios específicos para la identificación de nuevas lesiones radiográficas, los hallazgos de una nueva lesión deben ser inequívocos, es decir, no atribuibles a diferencias en la técnica de exploración, el momento de la exploración, la fase de administración de contraste, el cambio en la modalidad de imagen o la búsqueda de ideas para representar algo diferente a un tumor (por ejemplo, algunas lesiones óseas 'nuevas' pueden ser simplemente la curación o el brote de lesiones preexistentes). Una lesión identificada en un estudio de seguimiento en una ubicación anatómica que no se exploró al inicio se considera una lesión nueva e indicará la progresión de la enfermedad. Un ejemplo de esto es el sujeto que tiene enfermedad visceral al inicio y, mientras está en estudio, se le ordenó una CT o MRI cerebral que revela metástasis. Las metástasis cerebrales del sujeto se consideran evidencia de enfermedad progresiva incluso si él/ella no tenía imágenes cerebrales al inicio.

50 Si una nueva lesión es equívoca (es decir, demasiado pequeña para medirla), la terapia continua y la evaluación de seguimiento aclarará si representa una enfermedad realmente nueva. Si las exploraciones repetidas confirman que hay una nueva lesión, la progresión debe declararse mediante el uso de la fecha de la exploración inicial.

55 16.5. Resultados

16.5.1. Fase de escalado/expansión de dosis en monoterapia con ABBV-399 (Fase 1):

60 En el diseño de escalado de dosis 3+3, el ABBV-399 se administró en dosis que van desde 0,15 a 3,3 mg/kg una vez cada 21 días a pts con tumores sólidos metastásicos (NCT02099058). Como se representa en la figura 13, el ABBV-399 se administró como una infusión intravenosa una vez cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. La dosificación comenzó a 0,15 mg/kg y se escaló a 0,3, 0,6, 1,2, 1,8, 2,4, 3,0 y 3,3 mg/kg en cohortes posteriores según lo tolerado. Se evaluó además una dosis de 2,7 mg/kg de ABBV-399 administrada cada 21 días y, en función de la seguridad y la PK, se eligió como la dosis para la cohorte de expansión. Según los datos de seguridad y PK de la dosificación cada 21 días, el ABBV-399 se administrará además cada 14 días en un programa de 28 días (dosis inicial de 1,6 mg/kg a 2,5 mg/kg en aumentos incrementales de 0,3 mg/kg, es decir, 1,6,

1,9, 2,2 y 2,5 mg/kg). Para la administración a los 14 o 21 días, se administrará el ABBV-399 durante 30 ± 10 minutos. No se administra como un impulso intravenoso o bolo.

Al 31 de marzo de 2016, 48 pts recibieron al menos 1 dosis de ABBV-399. Se observaron aumentos proporcionales a la dosis del área bajo la curva para ABBV-399 y el anticuerpo total después de la administración de una dosis única. Las vidas medias para ABBV-399 y el anticuerpo total fueron de aproximadamente 2-4 días. La toxicidad limitante de la dosis de neutropenia febril ocurrió en 1 pt a 3 mg/kg y 1 pt (con shock séptico) a 3,3 mg/kg. El mejor cambio porcentual en las lesiones diana en pacientes con al menos 1 evaluación tumoral posterior al inicio se muestra en la figura 14. Como se muestra en la figura 14 (y de los datos que no se muestran en las figuras), las mejores respuestas a la monoterapia con ABBV-399 en todos los pacientes tratados fueron: 3/40 (7,5 %) de respuesta parcial, 20/40 (50 %) pacientes con enfermedad estable y 17/40 (42,5 %) pacientes con enfermedad progresiva. Los datos RECIST no estaban disponibles para ocho pacientes debido a la progresión clínica (4), los eventos adversos (2), la retirada del consentimiento (1) y la muerte por neumonía (1). Los tres pacientes con una respuesta parcial tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con sobreexpresión de cMet.

Se eligió una dosis de 2,7 mg/kg para la expansión de la dosis en base principalmente a la seguridad y la tolerabilidad. Para la inscripción en esta fase del estudio, los sujetos de NSCLC se seleccionaron para la sobreexpresión de cMet mediante el uso de un ensayo IHC que utiliza el estuche de anticuerpo monoclonal primario de conejo anti-cMet total (SP44) CONFIRM adquirido de Ventana (REF # 790-4430). Las muestras de tejido se puntuaron mediante determinación de los porcentajes de tinción de células de tejido diana a diversos niveles de intensidad de bajo a alto, es decir, puntuación IHC de 0, 1+, 2+ o 3+ o una puntuación H de 0 a 149, 150-224, o 225-300. La puntuación puede hacerse de forma manual o con la ayuda de una computadora. Los detalles del ensayo de IHC y la puntuación se describen en el ejemplo 17. La siguiente tabla muestra el número de pacientes con NSCLC seleccionados prospectivamente y la puntuación H usada para evaluar la sobreexpresión de cMet:

Seleccionado	Puntuación H 0-149 N (%)	Puntuación H 150-224 N (%)	Puntuación H 225-300 N (%)	Puntuación H de cMet total ≥ 150 N (%)
91	39 (43 %)	35 (38 %)	17 (19 %)	52 (57 %)

No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento que ocurrieron en ≥ 10 % de los pts (incluidos todos los niveles de dosis y todos los grados) fueron fatiga (22,9 %), náuseas (20,8 %), neuropatía (14,6 %), disminución del apetito (12,5 %), vómitos (12,5 %) e hipoalbuminemia (10,4 %). Entre 16 pacientes con NSCLC cMet+ tratados con ABBV-399, los resultados de 11 se muestran en la figura 15. La figura 15 es un diagrama en cascada que muestra el mejor cambio porcentual en la lesión diana en respuesta a la monoterapia con ABBV-399 en base a los datos radiográficos. Como se muestra en la figura 15 (y de los datos no mostrados en la figura) 3/16 pacientes tratados con respuestas parciales (19 %), 6/16 pacientes tratados con enfermedad estable (37,5 %), 2/16 pacientes tratados con enfermedad progresiva radiográfica (12,5 %), y 5 pacientes sin imágenes disponibles debido a la progresión clínica (3), retirada del consentimiento (1) y muerte por neumonía (1).

La figura 16 muestra el número de semanas que los 16 pacientes estaban en estudio antes de la progresión clínica.

45 16.5.2. Fase de terapia combinada (Fase 1b):

Los resultados de un ensayo de terapia combinada de NSCLC mediante el uso de ABBV-399 a 2,7 mg/kg una vez cada 21 días y erlotinib 150 mg administrados por vía oral todos los días se muestran en las figuras 17 y 18. La figura 17 es un diagrama en cascada que muestra el mejor cambio porcentual en las lesiones diana para 6 pacientes tratados con ABBV-399 y erlotinib. Como se muestra en la figura 17, 2/6 pacientes lograron una respuesta parcial, 1/6 con enfermedad progresiva como lo demuestran las nuevas lesiones. La figura 18 muestra el número de semanas que los 6 pacientes estuvieron en estudio antes de la progresión clínica.

55 16.5.3 La selección previa al tratamiento para pacientes con tumores cMet+ con puntuaciones IHC2+/3+ o puntuaciones H ≥ 150 puede mejorar significativamente el resultado del tratamiento

60 Los resultados preclínicos con líneas celulares y modelos de xenoinjerto sugieren que aquellos con una puntuación IHC2+/IHC3+ de cMet responderán mejor que aquellos con IHC 0/1+. El uso de diagnósticos complementarios para ayudar en la selección previa al tratamiento de aquellos pacientes con cánceres cMet IHC2/3+ o puntuación H ≥ 150 mejoraría significativamente los resultados generales del tratamiento y evitaría que los pacientes recibieran un tratamiento que se predice que será ineficaz. Como se usa en la presente descripción, el término cMet+ abarca todos los tumores que expresan cMet, independientemente de si el cMet se sobreexpresa o no. En algunas modalidades de cMet+, el cMet se sobreexpresa. En algunas modalidades de cMet+, el cMet no se sobreexpresa.

65 De manera similar, los resultados de este ensayo clínico en fase 1 en curso sugieren que las puntuaciones H de 150 y superiores están vinculadas y pueden predecir la respuesta al tratamiento con un ADC anti-cMet, que incluye

ABBV-399.

Sin estar sujetos a ninguna teoría, los resultados preliminares sugieren que la heterogeneidad tumoral puede ser un factor limitante en la eficacia de ABBV-399. Entre los tumores cMet+ con puntuaciones IHC2+ e IHC3+, hay células cancerosas que muestran de ninguna a baja expresión de cMet. De ellos, al menos algunas de las células que no son destruidas por un "efecto circunstancial" podrían repoblar el tumor e impedir la respuesta tumoral. El ABBV-399 podría combinarse con tratamientos estándar de atención que inhiban o eliminen las células tumorales con baja expresión de cMet, no limitados a agentes dirigidos como erlotinib e inmunoterapias como nivolumab, sino también quimioterapia estándar de atención, preferentemente con toxicidad no superpuesta.

La tabla 9 proporciona resultados clínicos del ensayo de fase 1 en curso que correlaciona la respuesta general con la puntuación H en pacientes con NSCLC tratados con ABBV-399 como monoterapia una vez cada dos (Q2W) o tres (Q3W) semanas o con ABBV-399 en combinación con erlotinib. La puntuación IHC se obtuvo mediante el uso del protocolo descrito en el ejemplo 17.

TABLA 9

Sujeto	Dosis (mg/kg) y frecuencia de administración	Histología tumoral	Puntuación IHC	Respuesta general
1	2,7 Q3W MÁS ERLOTINIB (150 mg QD)	Adenocarcinoma	295	PR
2	2,7 Q3W MÁS ERLOTINIB (150 mg QD)	adenocarcinoma	250	PR
3	2,7 Q3W MÁS ERLOTINIB (150 mg QD)	adenocarcinoma	270	PR
4	1,6 Q2W	adenocarcinoma	280	PR
5	1,9 Q2W	adenocarcinoma	250	CR
6	2,7 Q3W MÁS ERLOTINIB (150 mg QD)	adenocarcinoma	250	PR
7	2,7 MG/KG Q3W	carcinoma de células escamosas	165	PR
8	2,7 MG/KG Q3W	carcinoma de células escamosas	185	PR
9	2,7 MG/KG Q3W	carcinoma de células escamosas	170	PR

Como se muestra en la tabla 9, cuatro pacientes con adenocarcinomas de NSCLC tratados con 2,7 mg/kg de ABBV-399 una vez cada 3 semanas (Q3W) y erlotinib que tienen puntuaciones IHC de 225 o más lograron respuestas parciales (RP). Dos pacientes con adenocarcinomas de NSCLC tratados una vez cada dos semanas con ABBV-399 que tienen puntuaciones IHC de 225 o más lograron una respuesta parcial o una respuesta completa. Tres pacientes con carcinomas de células escamosas de NSCLC tratados con 2,7 mg/kg de ABBV-399 una vez cada 3 semanas que tienen puntuaciones de IHC entre 150 y 224 lograron respuestas parciales.

Ejemplo 17. Ensayo de inmunohistoquímica y la puntuación H de cMet: el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC"

Hay varios métodos disponibles en la técnica para evaluar los niveles de expresión de la proteína cMet mediante inmunohistoquímica (IHC). Un experto en la técnica habría sabido habitualmente cómo usarlos y adaptarlos a su estudio particular. Varios proveedores proporcionan tinción de cMet como una tarifa por servicio (véase, por ejemplo, Flagship Biosciences L.L.C., ARUP Laboratories, PathGroup Inc.). En este estudio de Fase I, los niveles de expresión de cMet se evaluaron mediante el uso del mAb anti-cMet SP44 de Ventana Medical Systems, más específicamente el anticuerpo monoclonal de conejo anti-cMet total CONFIRM® de Ventana (Ventana Medical Systems, Inc; cat. no. 790-4430), en combinación con una tinción automatizada de portaobjetos Ventana® (BenchMark ULTRA®) y un estuche *ultraView®* Universal DAB detection de Ventana (cat. no. 760-500). Las tinciones y los resultados se procesaron por Flagship Biosciences L.L.C. en colaboración con los Laboratorios ARUP. Los tejidos de control positivo incluyen adenocarcinomas de colon y adenocarcinoma de pulmón. Los tejidos de control negativo incluyen el control Breast ER100, el control Breast ER13781 y el control del linfoma de Hodgkin CD15-5. Para los fines de esta solicitud, incluidas las reivindicaciones, el ensayo particular usado en este estudio de Fase 1 se denomina en la presente descripción "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC."

Las biopsias tumorales de los pacientes se fijaron en formalina en PBS y se embebieron en parafina. Los portaobjetos se cortaron a 4 micras, se dejaron secar y luego se hornearon durante 60 minutos a 60 °C. Los portaobjetos se usaron dentro de las 2 semanas posteriores al corte. Los portaobjetos se transfirieron a un instrumento BenchMark ULTRA® y se seleccionaron los siguientes parámetros:

Procedimiento: *ultraView®* DAB

Nombre: cMet CONFIRM®

Parafina [seleccionado]

5 Desparafinación [seleccionado]

Acondicionamiento celular [seleccionado]

Acondicionador # 1 [seleccionado]

10 [corto - 8 minutos de acondicionamiento]

CC1 Leve [seleccionado]

15 [severo - 95 minutos de acondicionamiento]

15 Temperaturas de incubación del Ab [seleccionado]

36 °C Ab [seleccionado]

20 Anticuerpo [seleccionado]

ESTUCHE DE PREP # [4430] ** 0 H 16 min

25 Contratinción [seleccionado]

25 HEMATOXILINA [2021] 4 minutos

Contratinción posterior [seleccionado]

30 REACTIVO DE BLUING [2037] 4 minutos

Cuando terminó la tinción, los portaobjetos se retiraron del instrumento y se enjuagaron con agua corriente. Los portaobjetos se deshidrataron de la siguiente manera:

35 Sumergir los portaobjetos en etanol al 70 %, 2 cambios, 1-2 minutos cada uno.

Sumergir los portaobjetos en etanol al 95 %, 1-2 minutos.

Sumergir los portaobjetos en etanol al 99 % (o absoluto), 3-5 minutos.

40 Aclarar con xileno, 3 cambios, 3-5 minutos cada uno.

Después de la deshidratación, los portaobjetos se cubrieron con un medio de montaje no acuoso mediante el uso de cubreobjetos de vidrio.

45 Se usaron los siguientes reactivos en este sistema automatizado:

cMet CONFIRM® de Ventana® cat. no. 790-4430 (incubación aproximadamente 16 minutos a 36 °C)

50 Un dispensador de 5 mL de CONFIRM® anti-cMet Total contiene aproximadamente 48,75 µg del anticuerpo monoclonal de conejo recombinante SP44 (también disponible en otros proveedores comerciales). El anticuerpo se diluye en Tris-HCl 0,05 M con 1 % de la proteína transportadora y 0,10 % de ProClin 300® (conservante). La concentración de proteína total del reactivo es de aproximadamente 10 mg/mL. La concentración de anticuerpos específicos es de aproximadamente 9,75 µg/mL. No se conoce reactividad de anticuerpos no específicos observado en este producto.

55 Tampón Ultra CC1 de Ventana cat. no. 950-224

El acondicionamiento celular en solución Ultra CC1 se realizó a 64 °C durante 95 minutos.

Estuche de detección *ultraView®* Universal de Ventana cat. No. 760-500

60 Hematoxilina II de Ventana cat. Núm. 760-2021

Reactivos de Bluing de Ventana cat. Núm. 760-2037

Determinaciones de puntuaciones H y puntuaciones IHC

65 Los portaobjetos procesados se analizaron por un patólogo MD certificado por la junta. Se usó una guía de puntuación, según lo dispuesto por el fabricante (véase, por ejemplo, la figura 19). Se usaron de 10-12 áreas representativas de cada portaobjeto para deducir la puntuación. Tras la evaluación de la tinción de cMet, se

determinó que un enfoque de puntuación H sería el mejor enfoque para cuantificar la expresión de cMet. El enfoque de la puntuación H proporciona una resolución óptima de los datos para determinar la variación en la intensidad y el porcentaje tumoral de tinción dentro y entre los tipos de tumor. Se proporciona además una buena herramienta para determinar los umbrales para la tinción positiva. En este método, se proporciona el porcentaje de células (0-100) dentro de un tumor con intensidades de tinción que varían de 0-3+. Este protocolo da como resultado la tinción de la proteína cMet tanto en el citoplasma como en la superficie/membrana celular. Se determina la intensidad de tinción para cada célula en un campo fijo de la biopsia tumoral procesada, y se atribuye un valor individual a cada célula de la siguiente manera, en dependencia de la tinción de la superficie/membrana de la célula:

- 10 0 = sin tinción
- 1+ = tinción débil
- 2+ = tinción moderada
- 3+ = tinción fuerte

15 Para obtener una puntuación H, el porcentaje de células tumorales se multiplica por cada intensidad y se suman. La puntuación H máxima es 300 si el 100 % de las células tumorales se marcan con una intensidad de 3+. La puntuación H se calcula de la siguiente manera:

$$20 \text{ puntuación H} = [1 \times (\%) \text{ de células 1+}) + 2 \times (\%) \text{ de células 2+}) + 3 \times (\%) \text{ de células 3+})]$$

Este protocolo da como resultado tanto la tinción de cMet citoplasmática como de membrana. Para los cálculos de la puntuación H mencionados en la presente descripción, se usó la tinción de membrana. La puntuación de la puntuación H final del tumor (0-300) da más peso relativo a la tinción de membrana de mayor intensidad (células 3+ > células 2+ > células 1+).

25 La figura 20 muestra resultados de tinción ilustrativos para diversas puntuaciones H de tumor (15, 90, 180 y 290) obtenidas con el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC."

30 Cada tumor puede recibir además una puntuación IHC de IHC 0, IHC 1+, IHC 2+ o IHC 3+. Si bien ambas puntuaciones IHC implican valores 0, 1+, 2+ y 3+, no deben confundirse. Para la puntuación H, los valores 0, 1+, 2+ y 3+ se refieren a la intensidad de la tinción de una célula individual en particular. Para la puntuación IHC, los valores 0, 1+, 2+ y 3+ se refieren a la tinción general de un área particular de la muestra tumoral. La figura 21 muestra resultados de tinción ilustrativos para diversas puntuaciones IHC0/1+/2+/3+ de tumor obtenidas con el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC."

35 Para los propósitos de esta divulgación, y al seguir el protocolo descrito en la presente descripción, si ninguna de las células en un campo fijo se tiñe, el valor atribuido al tumor es IHC 0. Si el nivel general de tinción en un campo fijo es bajo, el valor atribuido es IHC 1+. Si la mayoría de las células en un campo fijo exhiben una tinción moderada, el valor atribuido es IHC 2+. Si la mayoría de las células en un campo fijo exhiben una fuerte tinción, el valor atribuido es IHC 3+.

40 Para los propósitos de esta divulgación, y al seguir el protocolo descrito en la presente descripción, si ninguna de las células en un campo fijo se tiñe, el valor atribuido al tumor es IHC 0. Si el nivel general de tinción en un campo fijo es bajo, el valor atribuido es IHC 1+. Si al menos el 15 % de las células en un campo fijo exhiben una tinción moderada, el valor atribuido es IHC 2+. Si al menos 15 % de las células en un campo fijo exhiben una tinción fuerte, el valor atribuido es IHC 3+.

Ejemplo 18. Medición de la amplificación del número de copias del gen *MET*

50 La amplificación del gen *MET* puede mejorar la respuesta del paciente a los inhibidores de cMet, incluidos los tratamientos divulgados en la presente descripción. Se han descrito una variedad de métodos para medir la amplificación de genes *MET* en la técnica. Véase, por ejemplo, Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, Rossi E, Gajapathy S, Felicioni L, y otros Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27:1667-74; Koeppen H, Yu W, Zha J, Pandita A, Penuel E, Rangell L, y otros Biomarker analyses from a placebo-controlled phase II study evaluating erlotinib {+/-} onartuzumab in advanced non-small-cell lung cancer: MET expression levels are predictive of patient benefit. *Clin Cancer Res* 2014; 20:4488-98.

60 El método preferido se describe más abajo y se denomina en la presente descripción el "método de amplificación de cMET MET/CEP7." Brevemente, los bloques de tejido embebidos en parafina y fijados con formalina pueden someterse a ensayos de FISH de doble color mediante el uso de un cóctel de sonda MET/CEP7 preparado con una sonda de ADN MET (clon RP 11-95120 BAC), o mediante el uso de una sonda de 319 kb construida de 3 clones de cromosoma artificial bacteriano (BAC) que abarca todo el gen *MET* en 7q31.1, marcado con SpectrumRed y SpectrumGreen CEP7 (Abbott Molecular). Los ensayos FISH pueden realizarse, por ejemplo, de acuerdo con un protocolo descrito previamente (Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, y otros (2005) Epidermal growth factor receptor gene and gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97: 643-655), que incluye el

5 pretratamiento con tampón de cloruro de sodio-citrato de sodio 2× a 75 °C y digestión con proteinasa K durante 7 a 15 minutos cada una, codesnaturalización a 85 °C durante 15 minutos, hibridación durante aproximadamente 36 horas y lavados rápidos de poshibridación con tampón de cloruro de sodio-citrato de sodio 2×/0,4 nonil-fenoxy-polietoxiletanol. Las señales se enumeran en al menos 50 núcleos tumorales por núcleo, mediante el uso de un

10 microscopio de epifluorescencia con conjuntos de filtros de interferencia única para filtros de paso de banda verde (FITC), rojo (Texas rojo) y azul (DAPI), así como dual (rojo/verde) y triple (azul, rojo, verde). Para cada núcleo, la media y la desviación estándar del número de copias por célula de cada secuencia de ADN analizada, el porcentaje de células con ≤2, 3 y ≥4 copias de los genes *MET* y la proporción de *MET/CEP7* (un gen localizado cerca del centrosoma del mismo cromosoma). Cuando se detectaron resultados heterogéneos entre los tres núcleos probados, se usó el núcleo con el número medio de copias más alto para representar al paciente en los análisis estadísticos. Para la documentación, las imágenes se capturaron mediante el uso de una cámara CCD y se fusionaron mediante el uso de un software dedicado (CytoVision; Genetix USA, Boston, MA). *MET* puede considerarse amplificado cuando la relación de señal *MET: CEP7* es ≥2,0 o cuando esta relación es <2,0 pero hay >20 copias de señales *MET* en más del 10 % de los núcleos tumorales contados, según los criterios establecidos por el Departamento de Patología de MD Anderson en base a estudios previos. Zeng, ZS, Weiser MR, Kuntz E, Chen CT, Khan SA, Forslund A, y otros *cMet gene amplification is associated with advanced stage colorectal cancer and liver metastases*. Cancer Lett 2008; 265:258-69. En algunos estudios, se ha informado que el número de copias del gen *MET* en relación con *CEP7* osciló entre 2,05 y 16,14 (mediana 3,48).

20 Otra prueba de amplificación de *cMET* es una prueba a base de sangre. Esto se puede realizar con cualquiera de una variedad de reactivos disponibles comercialmente tales como, por ejemplo, Biocept Liquid Biopsy *MET* Amplification Test (Biocept), *MET Detect-R®* (Personal Genome Diagnostics) y *Guardant360®* (Guardant Health®).

25 Ejemplo 19. Evaluación de la presencia de mutación del exón 14/omisión del gen *MET*

30 El exón 14 de *MET* contiene el sitio de ubiquitina ligasas Cbl en el residuo de tirosina 1003 (Y1003) donde la ubiquitina se une normalmente de cualquier otra manera al residuo de tirosina y conduce a la degradación lisosomal de la proteína cMet. Por lo tanto, la mutación sin sentido del residuo Y1003 o la "omisión" de la región de la proteína que está codificada por el exón 14 de *MET* resulta en una sobreexpresión relativa de la proteína *MET*, activación de cMet mejorada y posterior oncogénesis. La inhibición por los inhibidores de tirosina quinasa *MET* (TKI) puede resultar en un beneficio clínico en al menos pacientes con NSCLC que albergan estas alteraciones del exón 14 de *MET*. Los pacientes que portan cualquiera de estas mutaciones pueden beneficiarse de los tratamientos divulgados en la presente descripción.

35 Hay varios métodos disponibles para un experto en la técnica para detectar mutaciones en el gen *MET*. Debido a que una mutación está presente o no (es decir, es un valor absoluto y no una cuestión de grado), su detección no depende del ensayo y puede usarse cualquier método para detectarla en muestras tumorales. Se han descrito múltiples mutaciones en el exón 14 del gen *MET*, muchas de las cuales se han resumido en Impaired cMet Receptor Degradation Mediated by MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer, Mark M. Awad JCO 10 de marzo de 2016: 879-881; publicado en línea el 19 de enero de 2016; 10.1200/JCO.2015.64.2777. Estos métodos pueden usarse para identificar esas mutaciones particulares en muestras de cáncer. Además, esta divulgación está dirigida a cualquier mutación conocida en el gen exón 14 y no está limitada a las ejemplificadas en la presente descripción.

40 Se han identificado varias mutaciones de empalme del exón 14 en el adenocarcinoma pulmonar. Por ejemplo:

45 *MET amplification, protein expression, and mutations in pulmonary adenocarcinoma*. Park S, Koh J, Kim DW, Kim M, Keam B, Kim TM, Jeon YK, Chung DH, Heo DS. Lung Cancer. Diciembre de 2015;90(3):381-7. doi: 10.1016/j.lung-can.2015.10.022. Epub 27 de octubre de 2015. PMID: 26791796. Estos métodos pueden usarse para identificar esas mutaciones particulares en muestras de cáncer.

50 Responses to the multitargeted *MET/ALK/ROS1* inhibitor crizotinib and co-occurring mutations in lung adenocarcinomas with *MET* amplification or *MET* exon 14 skipping mutation. Jorge SE, Schulman S, Freed JA, VanderLaan PA, Rangachari D, Kobayashi SS, Huberman MS, Costa DB. Lung Cancer. Diciembre de 2015; 90(3):369-74. doi: 10.1016/j.lung-can.2015.10.028. Epub 31 de octubre de 2015. Estos métodos pueden usarse para identificar esas mutaciones particulares en muestras de cáncer.

55 Se pueden detectar mutaciones adicionales del exón 14 en el NSCLC mediante los métodos descritos en las siguientes referencias: Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable *MET* Gene Mutations Exon 14 Xuewen Liu, Yuxia Jia, Mark B. Stoopler, Yufeng Shen, Haiying Cheng, Jinli Chen, Mahesh Mansukhani, Sanjay Koul, Balazs Halmos, and Alain C. Borczuk, JCO 10 de marzo de 2016: 794-802; publicado en línea el 27 de julio de 2015. Estos métodos pueden usarse para identificar esas mutaciones particulares en muestras de cáncer.

60 MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent *MET* Genomic Amplification and cMet Overexpression. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shviddasani P, Heng JC, Dahlberg SE, Jänne PA, Verma S, Christensen J, Hammerman PS, Sholl LM. J Clin Oncol. 1 de marzo de 2016; 34(7):721-30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600. Epub 4 de enero 2016. Estos métodos pueden

usarse para identificar esas mutaciones particulares en muestras de cáncer.

Se ha informado otra eliminación del exón 14 de *MET* en neoplasias malignas gastrointestinales. *Oncotarget*. 29 de septiembre de 2015; 6(29):28211-22. doi: 10.18632/oncotarget.4721. Gastrointestinal malignancies harbor actionable *MET* exon 14 deletions. Lee J, Ou SH3, Lee JM, Kim HC5, Hong M6, Kim SY1, Jang J1, Ahn S6, Kang SY6, Lee S1, Kim ST1, Kim B4, Choi J4, Kim KA4, Lee J, Park C Park SH, Park JO, Lim HY, Kang WK, Park K, Park YS, Kim KM. Estos métodos pueden usarse para identificar esas mutaciones particulares en muestras de cáncer.

Ejemplo 20. Evaluación de la presencia de delecciones del exón 19 y sustituciones del exón 21 (L858R) en el gen *EGFR* de pacientes con cáncer

Las dos mutaciones somáticas de *EGFR* más comunes, las delecciones del exón 19 y las mutaciones sin sentido L858R, se han asociado con la sensibilidad *in vitro* e *in vivo* al tratamiento con los inhibidores de la tirosina quinasa *EGFR* (EGFR-TKI) gefitinib y erlotinib. Estos dos tipos diferentes de mutaciones son responsables de ~85 % de todas las mutaciones somáticas de *EGFR* identificadas en pacientes con NSCLC. Los beneficios de los tratamientos divulgados en la presente descripción pueden observarse en pacientes con delecciones del exón 19 y sustitución de exón 21 L858R.

Se han descrito varios métodos en la técnica para la detección de delecciones del exón 19 en muestras de cáncer. Se proporcionan ejemplos de tales métodos más abajo, que están disponibles para un experto en la técnica. Debido a que una mutación está presente o no (es decir, es un valor absoluto y no una cuestión de grado), su detección no depende del ensayo y puede usarse cualquier método para detectarla en muestras tumorales.

Una revisión reciente de la literatura que informa sobre el efecto de estas mutaciones en pacientes con cáncer es que en el tratamiento con inhibidor de tirosina quinasa de EGFR-TKIEGFR en un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y mutaciones concurrentes en los exones 19 y 21 de *EGFR*: A case report and review of the literature. Yang Y, Zhang B, Li R, Liu B, Wang L. *Oncol Lett*. Mayo de 2016; 11(5):3546-3550. Epub 5 de abril 2016.

Se ha informado que los pacientes con NSCLC y delecciones del exón 19 de *EGFR* tienen una supervivencia más larga después del tratamiento con gefitinib o erlotinib en comparación con aquellos con la mutación de L858R. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, y otros (2006) Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 12:3908-3914. Esta referencia proporciona dos métodos diferentes para detectar delecciones del exón 19 de *EGFR* y mutación de L858R.

Listado de secuencias

<110> ABBVIE BIOTHERAPEUTICS INC.
40 ABBVIE INC.

<120> CONJUGADOS DE FÁRMACOS CON ANTICUERPOS ANTI-CMET Y MÉTODOS PARA SU USO

<130> N415187EP-A

<140>
<141>

<150> US 62/337,796
50 <151> 2016-05-17

<160> 178

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 1

Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr
1 5

65 <210> 2
<211> 8

ES 2 864 150 T3

5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 2
 10 <210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 3
 15 <210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 4
 20 <210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 5
 25 <210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 6
 30 <210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 7
 35 <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 8
 40 <210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 9
 45 <210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 10
 50 <210> 11
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 11
 55 <210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 12
 60 <210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 13
 65 <210> 14
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 14

	Ala Arg Gly Arg Tyr Val Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
	1 5 10
5	<210> 10
	<211> 10
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
10	<400> 10
	Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe
	1 5 10
	<210> 11
	<211> 3
15	<212> PRT
	<213> Mus musculus
	<400> 11
20	Arg Ala Ser
	1
25	<210> 12
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
30	<400> 12
	Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr
	1 5
	<210> 13
	<211> 10
35	<212> PRT
	<213> Mus musculus
	<400> 13
40	Glu Ser Ile Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe
	1 5 10
	<210> 14
	<211> 9
	<212> PRT
45	<213> Mus musculus
	<400> 14
50	Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
	1 5
	<210> 15
	<211> 6
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
55	<400> 15
	Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
	1 5
60	<210> 16
	<211> 3
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
65	<400> 16

ES 2 864 150 T3

Ala Ala Thr
 1

5 <210> 17
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10 <400> 17

	Gln	His	Phe	Trp	Gly	Pro	Pro	Tyr	Thr
	1								

15 <210> 18
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

20 <400> 18

	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
	1															15

	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Ala	Tyr
																30

25

	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Leu	Gly	Glu	Ser	Leu	Asp	Trp	Ile
																45

	35															
--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

30

	Gly	Gly	Ile	Lys	Pro	Asn	Asn	Gly	Leu	Ala	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
																60

	50															
--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

35

	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
																80	

	65															
--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

40

	Met	Asp	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
																95

	85															
--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

45

	Ala	Arg	Ser	Glu	Ile	Thr	Thr	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
																110

	100															
--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	105															
--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

50

	Ala	Leu	Thr	Val	Ser	Ser										
																115

	115															
--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 19
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 19

ES 2 864 150 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

5 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

10 Thr Leu Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

15 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

20 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

25 Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

30 Ala Arg Glu Glu Ile Thr Lys Asp Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

35 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

40 <210> 20
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

45 <400> 20

Glu Val Leu Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

50 Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

55 Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Met Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

60 Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Phe Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

65 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

70 Ala Arg Gly Arg Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

75 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

ES 2 864 150 T3

5
 <210> 21
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10
 <400> 21

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

20
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

25
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 65 70 75 80

30
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

35
 Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
 100 105 110

40
 <210> 22
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

45
 <400> 22

Gly Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

50
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Val Ser Glu Ser Ile Asp Thr Tyr
 20 25 30

55
 Gly Asn Ser Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

60
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

65
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 65 70 75 80

70
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

75
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
 100 105 110

ES 2 864 150 T3

5
 <210> 23
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10
 <400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15

10
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
 20 25 30

15
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

20
 Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

25
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

30
 Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Pro Pro Tyr
 85 90 95

35
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

40
 <210> 24
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

45
 <400> 24
 ggatacatat tcactgcata cacc 24

50
 <210> 25
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

55
 <400> 25
 attaaaccaa acaatggct tgct 24

60
 <210> 26
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

65
 <400> 26
 gcaagatctg agattacgac ggaatttgac tac 33

70
 <210> 27
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

75
 <400> 27
 ggttattcat tcactgacta cacc 24

80
 <210> 28
 <211> 24

<212> ADN
 <213> Mus musculus

5 <400> 28
 attaatcctt acaatggtgg tact 24

10 <210> 29
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

15 <400> 29
 gcaagagagg aaattacgaa ggactttgat ttc 33

20 <210> 30
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

25 <400> 30
 ggatacacat tcactgacta caac 24

30 <210> 31
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

35 <400> 31
 attaatccta acaatggtgg tact 24

40 <210> 32
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

45 <400> 32
 gcaagaggga ggtatgttgg ttactactat gctatggact ac 42

50 <210> 33
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

55 <400> 33
 gaaagtgttg atagttatgc caatagttt 30

60 <210> 34
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

65 <400> 34
 cgtgcatcc 9

5 <210> 35
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

10 <400> 35
 cagcaaagta aggaggatcc tctcacg 27

15 <210> 36
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

ES 2 864 150 T3

	<400> 36	
	gaaagtattg atacttatgg caatagttt	30
5	<210> 37	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
10	<400> 37	
	cagcaaagta atgaggatcc attcacg	27
	<210> 38	
	<211> 18	
	<212> ADN	
15	<213> Mus musculus	
	<400> 38	
	gagaatattt acagtaat	18
20	<210> 39	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
25	<400> 39	
	gctgcaaca	9
	<210> 40	
	<211> 27	
30	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
	<400> 40	
	caacattttt ggggtcctcc gtacacg	27
35	<210> 41	
	<211> 354	
	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
40	<400> 41	
	gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctgggtgaagc ctggggcttc agtgaagata	60
45	tcctgcaaga cttctggata catattcaact gcatacacca tgcactgggt gaggcagagc	120
	cttggagaga gccttgactg gattggaggt attaaaccaa acaatggtct tgctaactac	180
	aaccagaagt tcaaggggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
50	atggacctcc gcagcctgac atctgaggat tctgcagtct attactgtgc aagatctgag	300
	attacgacgg aatttgacta ctggggccaa ggcacccgctc tcacagtctc ctca	354
55	<210> 42	
	<211> 354	
	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
60	<400> 42	

ES 2 864 150 T3

	gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtaaagc ctggagcttc aatgaagatt	60
	tcctgcaagg cttctggta ttcattcaact gactacaccc tgaactgggt gaagcagagc	120
5	catggaaaga cccttgagtg gattggactt attaattcctt acaatggtgg tactacctac	180
	aaccagaagt tcaaggcCAA ggccacatta actgttagaca agtcatccag cacagcctac	240
	atggagctcc tcagtcgtac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagaggaa	300
10	attacgaagg actttgattt ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	354
	<210> 43	
	<211> 363	
15	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
	<400> 43	
20	gaggtccctgc tgcaacagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagata	60
	ccctgcaagg cttctggata cacattcaact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc	120
	catggaatga gccttgagtg gattggagat attaattccta acaatggtgg tactatcttc	180
25	aaccagaagt tcaaggcCAA ggccacattt actgttagaca agtccctccag cacagcctac	240
	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagggagg	300
30	tatgttggtt actactatgc tatggactac tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc	360
	tca	363
	<210> 44	
	<211> 333	
35	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
	<400> 44	
40	gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggcga gagggccacc	60
	atatcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatgcca atagtttat gcactggcac	120
	cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct	180
45	gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat	240
	cctgtggagg ctgtatgttg tgcacacat tactgtcagc aaagtaagga ggatccttc	300
50	acgttcggct cggggacaaa attggaaatg aaa	333
	<210> 45	
	<211> 333	
55	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
	<400> 45	
60		

	ggcattgtgt tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagggccacc	60
	atatcctgca gagtcagtga aagtattgtat acttatggca atagtttat acactggtac	120
5	cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcattcaa cctagaatct	180
	gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat	240
	cctgtggagg ctgatgattc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc	300
10	acgttcggct cggggacaaa gttggaaatg aaa	333
	<210> 46	
	<211> 321	
15	<212> ADN	
	<213> Mus musculus	
	<400> 46	
20	gacatccaga tgactcagtc tccagctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc	60
	atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag	120
	ggaaaatctc ctcagctct ggtctatgtt gcaacaaact tagtagatgg tgcattca	180
25	aggttcagtg gcagtggatc aggacacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct	240
	gaagattttt ggagtttatta ctgtcaacat ttttggggtc ctccgtacac gttcggaggg	300
30	gggaccaagc tggagataaaa g	321
	<210> 47	
	<211> 24	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
40	<223> /nota=" Descripción de la Secuencia Artificial: cebador sintético para el gen constitutivo de la proteína ribosomal grande , P0 (RPL0)"	
	<400> 47	
	gaaactctgc attctcgctt cctg	24
45	<210> 48	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: cebador sintético para el gen constitutivo de la proteína ribosomal grande, P0 (RPL0)"	
55	<400> 48	
	aggactcgtt tgtacccgtt ga	22
	<210> 49	
	<211> 26	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
65	<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: cebador sintético para el gen constitutivo de la proteína ribosomal grande , P0 (RPL0)"	

5 <400> 49
 tgcaatgg ctacccaact gttgca 26
 <210> 50
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Cebador sintético para HGF"
 15 <400> 50
 aacaatgcct ctgggtcc 18
 <210> 51
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Cebador sintético para HGF"
 25 <400> 51
 cttagtgcg cgtccattac 20
 <210> 52
 <211> 27
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Sonda sintética para HGF"
 35 <400> 52
 ccttcaatag catgtcaagt ggagtga 27
 <210> 53
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Cebador sintético para c-Met"
 45 <400> 53
 cattaaagga gacctcacca tagctaat 28
 <210> 54
 <211> 22
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Cebador sintético para c-Met"
 60 <400> 54
 cctgatcgag aaaccacaac ct 22

5 <210> 55
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Sonda sintética para c-Met"
 15 <400> 55
 catgaaggcga cccctctgatg tccca 25
 <210> 56
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 56
 20 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5
 <210> 57
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Mus musculus
 <400> 57
 30 Ile Asn Pro Thr Thr Gly Ser Thr
 1 5
 <210> 58
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 35 <400> 58
 Ala Ile Gly Gly Tyr Gly Ser Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 40 <210> 59
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 45 <400> 59
 Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr
 1 5
 50 <210> 60
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 60
 55 Thr Thr Ser
 1
 <210> 61
 <211> 9
 60 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 61

ES 2 864 150 T3

His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

5 <210> 62
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

10 <400> 62

10 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

15 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

20 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

25 Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Leu
50 55 60

45 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

30 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

35 Ala Ile Gly Gly Tyr Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

40 Leu Val Thr Val Ser Ala
115

45 <210> 63
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

50 <400> 63

55

60

65

ES 2 864 150 T3

	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1					5					10					15	
5	Glu	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Thr
					20					25				30		
10	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp
					35			40					45			
15	Ile	Tyr	Thr	Thr	Ser	Ile	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser
					50			55				60				
20	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu
					65			70			75			80		
25	Thr	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Trp	Ser	Ser	Tyr	Pro
					85				90				95			
30	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Asp	Ile	Lys				
					100			105								
35	<210> 64															
	<211> 24															
	<212> ADN															
40	<213> Mus musculus															
45	<400> 64															
	ggctacacctt ttacttccta ctgg	24														
50	<210> 65															
	<211> 24															
	<212> ADN															
55	<213> Mus musculus															
60	<400> 65															
	attaacccta ccactggttc tact	24														
65	<210> 66															
	<211> 33															
	<212> ADN															
70	<213> Mus musculus															
75	<400> 66															
	gcaataggag gatatgggtc ctggttgtc tac	33														
80	<210> 67															
	<211> 21															
	<212> ADN															
85	<213> Mus musculus															
90	<400> 67															
	tcaagtgtaa gttccaccta c	21														
95	<210> 68															
	<211> 9															
100	<212> ADN															
	<213> Mus musculus															
105	<400> 68															
	accacatcc	9														

ES 2 864 150 T3

5 <210> 69
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 10 <400> 69
 catcagtgga gtagttaccc attcacg 27
 <210> 70
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 15 <400> 70
 caggtccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggcta cactttact tcctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
 20 cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaacccta ccactggttc tactgactac 180
 aatcagaagt taaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac 240
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtctt attactgtgc aataggagga 300
 25 tatgggtcct ggttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354
 <210> 71
 30 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <400> 71
 35 caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccctggga gaaggtcacc 60
 ttgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tccacctact tgtactggta ccagcagaag 120
 40 ccaggatcct cccccaact ctggatttat accacatcca tcctggcttc tggagtccct 180
 gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
 actgaagatg ctgcctctta tttctgccat cagtggagta gttaccattt cacgttcggc 300
 45 tcggggacaa agttggacat aaaa 324
 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 50 <213> Mus musculus
 <400> 72
 55 Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr
 1 5
 <210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 60 <400> 73
 Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala
 1 5

5 <210> 74
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5 <400> 74

10 Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr
 1 5 10

10 <210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

15 <400> 75

15 Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe
 1 5 10

20 <210> 76
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

25 <400> 76

25 Arg Ala Ser
 1

30 <210> 77
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

35 <400> 77

35 Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr
 1 5

40 <210> 78
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

45 <400> 78

50

55

60

65

ES 2 864 150 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

10 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

15 Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

20 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

25 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

30 Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

35 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

40 <210> 79
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

45 <400> 79

50 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

55 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30

60 Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

65 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

70 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

75 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

80 Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

85 <210> 80
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

ES 2 864 150 T3

<400> 80

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1					5				10					15	

5

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Ala	Tyr
					20				25					30	

10

Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
					35			40				45			

15

Gly	Trp	Ile	Lys	Pro	Asn	Asn	Gly	Leu	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
		50			55						60				

20

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75				80		

25

Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85				90			95			

30

Ala	Arg	Ser	Glu	Ile	Thr	Thr	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
					100			105				110			

35

Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115			

40

<210> 81

<211> 111

<212> PRT

35 <213> Mus musculus

<400> 81

45

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10				15		

50

Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr
				20				25				30			

55

Ala	Asn	Ser	Phe	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
				35			40			45					

60

Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
				50			55			60					

65

Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65				70				75				80			

70

Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Lys
					85				90			95			

Glu	Asp	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
					100			105			110			

75

ES 2 864 150 T3

<210> 82

<211> 327

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 82

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

20

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

25

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

30

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 864 150 T3

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

5 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 100 105 110

10 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 115 120 125

15 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 130 135 140

20 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 145 150 155 160

25 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 165 170 175

30 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 180 185 190

35 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 195 200 205

40 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 210 215 220

45 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 225 230 235 240

50 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 245 250 255

55 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 260 265 270

60 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 275 280 285

65 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 290 295 300

70 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 305 310 315 320

75 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

80 <210> 83
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 864 150 T3

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 83

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

10 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

15 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

20 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

25 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

30 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

35 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 84
<211> 327

<212> PRT

35 <213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

40 <400> 84

45 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

50 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Phe
20 25 30

55 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

60

65

ES 2 864 150 T3

	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu			
	50	55	60	
5	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr			
	65	70	75	80
10	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg			
	85	90	95	
	Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
	100	105	110	
15	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	115	120	125	
20	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	130	135	140	
	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	145	150	155	160
25	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	165	170	175	
30	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	180	185	190	
	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	195	200	205	
35	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	210	215	220	
40	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys			
	225	230	235	240
45	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	245	250	255	
	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
	260	265	270	
50	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	275	280	285	
55	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	290	295	300	
60	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	305	310	315	320
65	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	325			

5 <210> 85
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 15 <400> 85

Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
1				5					10				15		

20 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 25 30

Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
35					40						45				

25 50 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 60

Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
65					70				75				80		

30 85 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 90 95

Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
100							105								

35 <210> 86
 <211> 445
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 50 <400> 86

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10				15		

55

60

65

ES 2 864 150 T3

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

5 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

10 Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

15 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

20 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

25 Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

30 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

35 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

40 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

45 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

50 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

55 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

60 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His
 210 215 220

65 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

70 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

75 Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

ES 2 864 150 T3

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

5

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

10

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

15

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

20

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

25

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

30

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

35

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

40

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

45

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

50

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

55

<210> 87
<211> 218
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

60

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

65

<400> 87

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

70

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

ES 2 864 150 T3

	20	25	30
5	Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro 35 40 45		
10	Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp 50 55 60		
15	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser 65 70 75 80		
20	Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys 85 90 95		
25	Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 100 105 110		
30	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln 115 120 125		
35	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr 130 135 140		
40	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser 145 150 155 160		
45	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr 165 170 175		
50	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys 180 185 190		
55	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro 195 200 205		
60	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 215		
65	<210> 88 <211> 446 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético" <400> 88		
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

ES 2 864 150 T3

1	5	10	15	
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr				
20 25 30				
5				
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met				
35 40 45				
10				
Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe				
50 55 60				
15				
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr				
65 70 75 80				
20				
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
85 90 95				
25				
Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr				
100 105 110				
30				
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro				
115 120 125				
35				
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly				
130 135 140				
40				
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn				
145 150 155 160				
45				
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln				
165 170 175				
50				
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser				
180 185 190				
55				
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser				
195 200 205				
60				
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His				
210 215 220 225				
65				
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe				
225 230 235 240				
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro				
245 250 255				

ES 2 864 150 T3

	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
					260				265						270	
5	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
					275			280				285				
10	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
					290			295			300					
15	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
					305			310			315			320		
20	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
					325				330			335				
25	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
					355				360			365				
30	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
					370			375			380					
35	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
					385			390			395			400		
40	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
					405				410			415				
45	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
					420				425			430				
50	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
					435			440			445					
55	<210> 89															
	<211> 218															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
60	<220>															
	<221> fuente															
	<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"															
65	<400> 89															
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
	1				5						10			15		

ES 2 864 150 T3

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30

5 Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

10 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

15 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

20 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

25 Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

30 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

35 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

40 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

45 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

50 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

55 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

60 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 90
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucléotido sintético"

<400> 90

60

65

ES 2 864 150 T3

	atgggatggt cttggatctt tctgctgtt ctgtctggta ctgctgggt gctgagccag	60
	gtccagctgg tgcaatccgg cgccagagggtg aagaagccag gcgcttcggt gaaggtgagc	120
5	tgtaaggcct ctggctacat cttcacagca tacaccatgc actgggtgag gcaagctcct	180
	gggcaggac tggagtggat gggatggatt aaacccaaca atgggctggc caactacgcc	240
10	cagaaattcc agggtagggt cactatgaca agggatacca gcatcagcac cgcatatatg	300
	gagctgagca ggctgagggtc tgacgacact gctgtctatt attgcgccag gagcgaatt	360
	acaacagaat tcgattactg ggggcaggcc accctggta ccgtgtcctc tgccagcacc	420
15	aaggccccaa gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcaccagcgg cggcacagcc	480
	gcccctggct gcctggtaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggAACAGC	540
	ggagccctca cttctggagt tcataccctc ccagcagtat tgccagcag tggctgtat	600
20	tcactgttcc ctgtcgtaac agttccatcc tccagcctcg ggacacagac ttacatttgt	660
	aacgtgaatc acaaggcttag caacaccaag gtccgacaaga gagttgaacc aaagagttgt	720
	gattgccact gtcctccctg cccagctcct gagctgcttg gcgggtccag tgcgttcttg	780
25	tttcccccta aacccaaaga caccctgatg atctcaagga ctcccgaggt gacatgcgtg	840
	gtgggtggatg tgcgttcatga ggaccaggag gtgaagttca actggtaacgt ggacggcgtg	900
	gaggtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaggagt acaacagcac ctacagggtg	960
30	gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaa	1020
	gtgtccaaaca agggccctgccc agcccaatc gaaaagacca tcagcaaggc caaggccag	1080
35	ccaagagagc cccaggtgta caccctgcca cccagcaggg aggagatgac caagaaccag	1140
	gtgtccctga cctgtctggt gaagggtttc taccctggcg acatcgccgt ggagtggag	1200
	agcaacggcc agcccggagaa caactacaag accacccccc cagtgtggc cagcgcacggc	1260
40	agtttttcc tgcgttcatga gtcgttcatga gtcgttcatga gtcgttcatga gtcgttcatga	1320
	ttcagctgct ccgtgtatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gagcctgagc	1380
	ctgtccccag gtcgttcatga	1395
45	<210> 91	
	<211> 717	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucléotido sintético"	
55	<400> 91	
	atggaaactg atacactgct gctgtgggtc ctgtgtgt gggccctgg aagcacaggg	60
	gacattgtga tgaccaggatc tcccgatagc ctggccgtgt ccctggcaga gagggctacc	120
60		
65		

ES 2 864 150 T3

	atcaactgta aaagctccga atctgtggac tcttacgcaa acagcttct gcactggat	180
	cagcaaaagc caggccaaacc tccaaagctg ctgatttaca gggcttctac cagggagagc	240
5	ggcgtgcccgg ataggttcag cggatctggc agcggcacccg actttacact gaccatctcc	300
	agoctgcagg ccgaagatgt ggcagtcata tactgccagc agtccaaggaa ggacccctg	360
	actttcgaaaa gtggtaactaa agtggagatc aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc	420
10	atcttccccca aagcgacga gcagctgaag agcggcacccg ccagcgtggt gtgtctgctg	480
	aacaacttct acccccaggaa ggccaaaggta cagtggaaagg tggacaacgc cctgcagagc	540
	ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc	600
15	agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaaggcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg	660
	accaccagg gcctgtccag cccctgtgacc aagagctca acaggggcga gtgctga	717
20	<210> 92	
	<211> 449	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
25	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"	
	<400> 92	
30	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
35	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
	20 25 30	
40	Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
45	Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe	
	50 55 60	
50	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
55	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
60	Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
	100 105 110	
65	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe	
	115 120 125	

ES 2 864 150 T3

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

5 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

10 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

15 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

20 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

25 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

30 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

35 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

40 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

45 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

50 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

55 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

60 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

65 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

ES 2 864 150 T3

	370	375	380		
	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu				
5	385	390	395	400	
	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys				
	405	410	415		
10	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu				
	420	425	430		
15	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly				
	435	440	445		
	Lys				
20	<210> 93				
	<211> 220				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia Artificial				
25	<220>				
	<221> fuente				
	<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"				
30	<400> 93				
	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly				
	1	5	10	15	
35	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr				
	20	25	30		
40	Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys				
	35	40	45		
	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val				
	50	55	60		
45	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr				
	65	70	75	80	
50	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln				
	85	90	95		
55	Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile				
	100	105	110		
	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp				
60					
65					

ES 2 864 150 T3

115 120 125

5 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

10 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

15 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

20 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

25 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

30 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

35 <210> 94
<211> 227
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
<400> 94

45 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

50 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

55 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

60 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

65 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

70 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

75 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

80

85

ES 2 864 150 T3

	100	105	110
5	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 115 120 125		
10	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser 130 135 140		
15	Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 145 150 155 160		
20	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 165 170 175		
25	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 180 185 190		
30	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 195 200 205		
35	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 210 215 220		
40	Pro Gly Lys 225		
45	<210> 95 <211> 441 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético" <400> 95		
50	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala 1 5 10 15		
55	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr 20 25 30		
60	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met 35 40 45		
65	Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe 50 55 60		
	Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		

ES 2 864 150 T3

	65	70	75	80
5	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95			
10	Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr 100 105 110			
15	Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 115 120 125			
20	Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val 130 135 140			
25	Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala 145 150 155 160			
30	Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly 165 170 175			
35	Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly 180 185 190			
40	Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys 195 200 205			
45	Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys 210 215 220			
50	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro 225 230 235 240			
55	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys 245 250 255			
60	Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp 260 265 270			
65	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu 275 280 285			

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

ES 2 864 150 T3

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 325 330 335

5 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
 340 345 350

10 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 355 360 365

15 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 370 375 380

20 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 385 390 395 400

25 Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 405 410 415

30 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 420 425 430

35 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

40 <210> 96
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

50 <400> 96

55 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

60 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
 20 25 30

65 Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

70 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

75 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

80

85

ES 2 864 150 T3

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

5 Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

10 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

15 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

20 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

25 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

30 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

35 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

40 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

45 <210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

55 <400> 97

60 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

65 <210> 98
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

Gly Phe Leu Gly
60 1

<210> 99
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

5 <400> 99
 Ala Leu Ala Leu
 1

10 <210> 100
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Etiqueta 6xHis sintética"

<400> 100
 His His His His His His
 1 5

20 <210> 101
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

30 <400> 101
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

35 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

40 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

45 Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

50 Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

55 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

55 Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

60 Val Ser Ser
 115

65 <210> 102
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 864 150 T3

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 102

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

15 Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

20 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

25 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

30 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

35 Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 103
<211> 119
<212> PRT
35 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
<400> 103

45

50

55

60

65

ES 2 864 150 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

10 Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

15 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe
 50 55 60

20 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

25 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

30 Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

35 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

40 <210> 104
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

50 <400> 104
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

55 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
 20 25 30

60 Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45

65 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

70 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

75 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

80 Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

85 Lys Arg

ES 2 864 150 T3

<210> 105

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 105

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

20

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

25

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

30

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

35

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

40

Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Trp Phe Ala Tyr Val Val Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

45

<210> 106

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

50

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

55

60

65

ES 2 864 150 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

5 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Ser
20 25 30

10 Gly Asn Gln Asn Asn Tyr Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

15 Ala Pro Lys Met Leu Ile Ile Trp Ala Ser Thr Arg Val Ser Gly Val
50 55 60

20 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

25 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

30 Ser Tyr Ser Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

35 Lys Arg

30 <210> 107
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

40 <400> 107

45

50

55

60

65

ES 2 864 150 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Thr Asn
 20 25 30

10 Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

15 Trp Met Gly Val Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60

20 Leu Lys Ser Arg Thr Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

25 Ser Leu Gln Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

30 Cys Ala Arg Asp Val Arg Val Ile Ala Thr Gly Trp Ala Thr Ala Asn
 100 105 110

35 Ala Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

40 <210> 108
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

50 <400> 108

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

55 Thr Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Tyr Gly
 20 25 30

60 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

65 Leu Ile Phe Ala Val Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

70 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Phe Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

75 Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Arg Ser Ser
 85 90 95

80 Asn Asn Ala Ala Val Phe Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu
 100 105 110

ES 2 864 150 T3

<210> 109

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 109

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1					5					10				15	

15

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
					20				25				30		

20

Tyr	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
					35				40				45		

25

Gly	Phe	Ile	Arg	Asn	Lys	Ala	Asn	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Ser	Ala
					50			55			60			

30

Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85			90				95			

35

Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Asn	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
					100			105				110			

40

Val	Thr	Val	Ser	Ser											
				115											

<210> 110

<211> 115

<212> PRT

<213> Mus musculus

45

<400> 110

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1					5				10			15			

50

Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Ala	Trp
					20			25				30			

55

Ser	Asn	Gln	Asn	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
					35			40			45				

60

Ser	Pro	Gln	Met	Leu	Ile	Ile	Trp	Ala	Ile	Thr	Arg	Val	Gly	Gly	Val
					50			55			60				

Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys
65					70			75			80				

65

Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
					85			90			95				

ES 2 864 150 T3

Ser Tyr Ser Arg Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

5 Lys Arg Thr
115

<210> 111

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 111

Gln Gln Ser Tyr Ser Arg Pro Tyr Thr
1 5

20 <210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

30 <400> 112

Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr Met His
1 5 10

35 <210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

40 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 113

45 Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

50 <210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

55 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

60 <400> 114

Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr
1 5

65

5 <210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
<400> 115

Lys	Ser	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr	Ala	Asn	Ser	Phe	Leu	His
1					5									15

15 <210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
<400> 116

Arg	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser
1				5		

25 <210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
<400> 117

Gln	Gln	Ser	Lys	Glu	Asp	Pro	Leu	Thr
1				5				

35 <210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
<400> 118

Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Ala	Tyr	Thr	Met	His
1				5					10

45 <210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
<400> 119

Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Ala	Tyr	Thr	Met	His
1				5					10

55 <210> 120
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
<400> 119

Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

5 Gly
 <210> 120
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 15 <400> 120

Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr
 1 5

20 <210> 121
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 121

30 Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe Leu His
 1 5 10 15

<210> 122
 <211> 7
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 40 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 122

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

45 <210> 123
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 55 <400> 123

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr
 1 5

60 <210> 124
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

	<400> 124 ggctacatct tcacagcata caccatgcac	30
5	<210> 125 <211> 51 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
10	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"	
15	<400> 125 tggattaaac ccaacaatgg gctggccaaac tacgcccaga aattccaggg t	51
20	<210> 126 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
25	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"	
30	<400> 126 agcgaaattt caacagaattt cgattac	27
35	<210> 127 <211> 45 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
40	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"	
45	<400> 127 aaaagctccg aatctgtgga ctcttacgca aacagcttc tgcac	45
50	<210> 128 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
55	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"	
60	<400> 128 aggcctctca ccagggagag c	21
	<210> 129 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"	
	<400> 129 cagcagtccca aggaggaccc cctgact	27

5 <210> 130
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 15 <400> 130

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	His
1								5	

 20 <210> 131
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 131

Arg	Val	Asn	Pro	Asn	Arg	Arg	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Glu
1					5					10				15	

 30 Gly
 35 <210> 132
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 45 <400> 132

Ala	Asn	Trp	Leu	Asp	Tyr
1				5	

 50 <210> 133
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 55 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 133

Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ile	Tyr	Leu	His
1					5				10		

 60 <210> 134
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 65 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 134

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

5 <210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

15 <400> 135
15 Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

20 <210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 136
30 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His
1 5 10

35 <210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 137
45 Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe Lys
1 5 10 15

50 <210> 138
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

55 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 138
60 Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr
1 5 10

65 <210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

5 <400> 139

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

10 Ala

<210> 140
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 140

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

25 <210> 141
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

35 <400> 141

Gln Gln Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr
 1 5

40 <210> 142
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 142

Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5

50 <210> 143
 <211> 14
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 143

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser
 1 5 10

65

5 <210> 144
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 15 <400> 144
 Arg Asp Asn Trp Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 145
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 145
 25 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Ser Gly Asn
 1 5 10
 <210> 146
 <211> 7
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 35 <400> 146
 Trp Ala Ser Thr Arg Val Ser
 1 5
 40 <210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 147
 50 Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 148
 <211> 7
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 148
 60 Thr Asn Tyr Tyr Tyr Trp Ser
 1 5
 <210> 149
 <211> 16
 <212> PRT
 65 <213> Homo sapiens

1 <400> 149
 Val Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 5 <210> 150
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 150
 Asp Val Arg Val Ile Ala Thr Gly Trp Ala Thr Ala Asn Ala Leu Asp
 1 5 10 15
 15 Ala
 <210> 151
 <211> 14
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 151
 Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Tyr Gly Asn Tyr Val Ser
 25 1 5 10
 <210> 152
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 152
 Ala Val Ser Tyr Arg Ala Ser
 1 5
 35 <210> 153
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 153
 Ala Ser Tyr Arg Ser Ser Asn Asn Ala Ala Val
 1 5 10
 45 <210> 154
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 154
 55 Asp Tyr Tyr Ile Ser
 1 5
 <210> 155
 <211> 19
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 65

ES 2 864 150 T3

		Gln Met Ser
		1
5	<210> 161 <211> 9 <212> PRT <213> Mus musculus	
10	<400> 161	
		Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr
		1 5
15	<210> 162 <211> 8 <212> PRT <213> Mus musculus	
	<400> 162	
20		Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
		1 5
25	<210> 163 <211> 7 <212> PRT <213> Mus musculus	
	<400> 163	
30		Ile Met Gly Gly Gly Thr Thr
		1 5
35	<210> 164 <211> 15 <212> PRT <213> Mus musculus	
	<400> 164	
40		Ala Arg Gly Arg Asp Tyr Gly Ile Arg Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
		1 5 10 15
45	<210> 165 <211> 15 <212> PRT <213> Mus musculus	
	<400> 165	
50		Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
		1 5 10 15
55	<210> 166 <211> 7 <212> PRT <213> Mus musculus	
	<400> 166	
60		Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
		1 5
65	<210> 167 <211> 4 <212> PRT <213> Mus musculus	
	<400> 167	
		Ser Tyr Ala Met
		1

ES 2 864 150 T3

5 <210> 168
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 168
 Ser Ile Met Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 10 <210> 169
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 169
 Gly Arg Asp Tyr Gly Ile Arg Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 20 <210> 170
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido de bisagra sintético derivado de IgG1"
 <400> 170
 Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro Cys Pro
 30 1 5 10
 <210> 171
 <211> 445
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 40 <400> 171
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 45 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30
 50 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 55 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 60 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 864 150 T3

	85	90	95
5	Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr 100 105 110		
10	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro 115 120 125		
15	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly 130 135 140		
20	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn 145 150 155 160		
25	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln 165 170 175		
30	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser 180 185 190		
35	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser 195 200 205		
40	Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His 210 215 220		
45	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Cys Val Phe 225 230 235 240		
50	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro 245 250 255		
55	Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val 260 265 270		
60	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr 275 280 285		
65	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val 290 295 300		
	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys 305 310 315 320		
	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser 325 330 335		

ES 2 864 150 T3

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

5 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

10 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

15 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

20 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

25 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

30 <210> 172
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

40 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

45 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

50 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

55 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

60

65

ES 2 864 150 T3

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

5 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

10 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

15 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

20 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

25 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

30 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

35 <210> 173
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

45 <400> 173

50 Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr Met His
 1 5 10

<210> 174
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

55 <400> 174

Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

60 Gly

<210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

5 <400> 175

Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr
 1 5

10 <210> 176

<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 176

20 **Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe Leu His**
 1 5 10 15

<210> 177

<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

30 <400> 177

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

35 <210> 178

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 178

45 **Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr**
 1 5

50

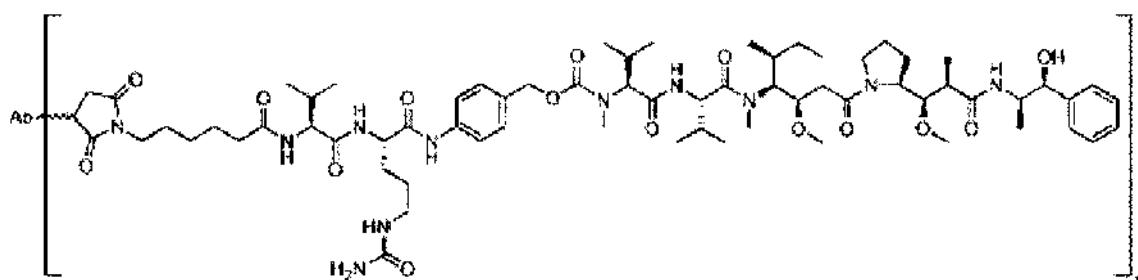
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de fármaco con anticuerpo ("ADC") anti-cMet, en donde el conjugado de fármaco es monometil auristatina E ("MMAE") y el ADC tiene la siguiente estructura:



en donde Ab es un anticuerpo anti-cMet que comprende una cadena VH que comprende tres CDR, denominadas VH CDR #1 (SEQ ID NO: 112), VH CDR #2 (SEQ ID NO: 113) y VH CDR #3 (SEQ ID NO: 114); una cadena VL que comprende tres CDR, denominadas VL CDR #1 (SEQ ID NO: 115), VL CDR #2 (SEQ ID NO: 116) y VL CDR #3 (SEQ ID NO: 117); y en donde n tiene un valor que varía de 2 a 4.

2. El ADC de la reivindicación 1 que comprende una cadena VH de SEQ ID NO: 78 y una cadena VL de SEQ ID NO: 79.

3. El ADC de la reivindicación 1 que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 86 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 87.

4. El ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 2 o 4.

5. Una composición farmacéutica que comprende el ADC de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde n es 2 y 4.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 o 6 que tiene una relación fármaco-a-anticuerpo ("DAR") de aproximadamente 3,1.

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el ADC está enriquecido hasta una pureza E2/E4 de al menos 95 %.

Emibetuzumab (IgG4 humanizado)
 (SEQ ID NO: 17 y 5 del documento US 8217148)

Secuencia de aminoácidos (10 AA por grupo, 5 grupos por línea)

Región variable de la cadena pesada (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 101):

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	DYYMHWVRQA	PGQGLEWMGR	050
VNPVNRRGTTY	NQKFEGRVTM	TTDTSTSTAY	MELRSLRSDD	TAVYYCARAN	100
WLDYWGQGTT	VTVSS				115

Región variable de la cadena ligera (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 102):

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCSVSSSVS	SIYLHWYQQK	PGKAPKLLIY	050
STSNLASGVP	SREFSGSGSGT	DFTLTISLQ	PEDFATYYCQ	VYSGYPLTFG	100
GGTKVEIKR					109

Las CDR están subrayadas (las secuencias de las CDR divulgadas como SEQ ID NOS 130-135, respectivamente, en orden de aparición)

Figura 1A

Onartuzumab (IgG1/kappa humanizado, un brazo)
 (SEQ ID NO: 14 y 12 de la patente de Estados Unidos 7476724)

Secuencia de aminoácidos (10 AA por grupo, 5 grupos por línea)

Región variable de la cadena pesada (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 103):

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGYTFT	SYWLHWVRQA	PGKGLEWVGM	050
IDPSNSDTRF	NPNFKDRFTI	SADTSKNTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCATYR	100
SYVTPLDYWG	QGTLVTVSS				119

Región variable de la cadena ligera (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 104):

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKSSQSLI	YTSSQKNYLA	WYQQKPGKAP	050
KLLIYWASTR	ESGVPSRFSG	SGSGTDFTLT	ISSLQPEDFA	TYYCQQYYAY	100
PWTFGQGTKV	EIKR				114

Las CDR están subrayadas (las secuencias de las CDR divulgadas como SEQ ID NOS 136-141, respectivamente, en orden de aparición)

Figura 1B

huAbF46-H4 (IgG1/kappa humanizado)
(SEQ ID NO: 83 y 84 del documento US20130089557)

Secuencia de aminoácidos (10 AA por grupo, 5 grupos por línea)

Región variable de la cadena pesada (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 105):
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DYYMSWVRQA PGKGLEWLGF 050
IRNKANGYTT EYSASVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR 100
DNWFAYVVGQ GTLVTVSS 118

Región variable de la cadena ligera (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 106):
DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKSSQSLL ASGNQNLYLA WHQQKPGKAP 050
KMLIIWASTR VSGVPSRFSG SGSGTDFTLT ISSLQPEDFA TYYCQQSYSA 100
PLTFGQGTKV EIKR 114

Las CDR están subrayadas (las secuencias de las CDR divulgadas como SEQ ID NOS 142-147, respectivamente, en orden de aparición)

Figura 1C

ARGX-111 (36C4) (IgG1/lambda humano)
(SEQ ID NO: 51 y 55 de US 8,637,027)

Secuencia de aminoácidos (10 AA por grupo, 5 grupos por línea)

Región variable de la cadena pesada (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 107):
QVQLVESGPG LVKPSQTL SL TCAVSGGSIT TNYYYWSWIR QSPGKGLEWM 050
GVIAYDGSTD YSPSLKSRTS ISRDTSKNQF SLQLSSVTPE DTAVYYCARD 100
VRVIATGWAT ANALDAWGQG TLVTVSS 127

Región variable de la cadena ligera (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 108):
QSVLTQPPSV SGSPGKTVTI SCAGTSSDVG YGNVWSWYQQ LPGTAPKLLI 050
FAVSYRASGI PDRFSGSKSG NTAFLTISGL QSEDEADYYC ASYRSSNNAA 100
VFGGGTHLTV L 111

Las CDR están subrayadas (las secuencias de las CDR divulgadas como SEQ ID NOS 148-153, respectivamente, en orden de aparición)

Figura 1D

SAIT-301

Secuencia de aminoácidos (10 AA por grupo, 5 grupos por línea)

Región variable de la cadena pesada (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 109):

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DYYISWVRQA PGKGLEWVGF 050
IRNKANGYTT EYSASVKGRF TISRDDSKNS LYLMQNSLKT EDTAVYYCAR 100
DNWFAYWGQG TLTVSS 117

Región variable de la cadena ligera (secuencia de longitud completa divulgada como SEQ ID NO: 110):

DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCKSSQSLL AWSNQNNYLA WYLQKPGQSP 050
QMLIIWAIIR VGGVPDRFSG SGSGTDFTLK ISRVEAEDVG VYYCQQSYSR 100
PYTFGQGTLK EIKRT 115

Las CDR están subrayadas (las secuencias de las CDR divulgadas como SEQ ID NOS 154-158 y 111, respectivamente, en orden de aparición)

Figura 1E

ABBV-399 Proceso I: Comparación de la mezcla de reacción de conjugación bruta con material tratado con HIC por lotes

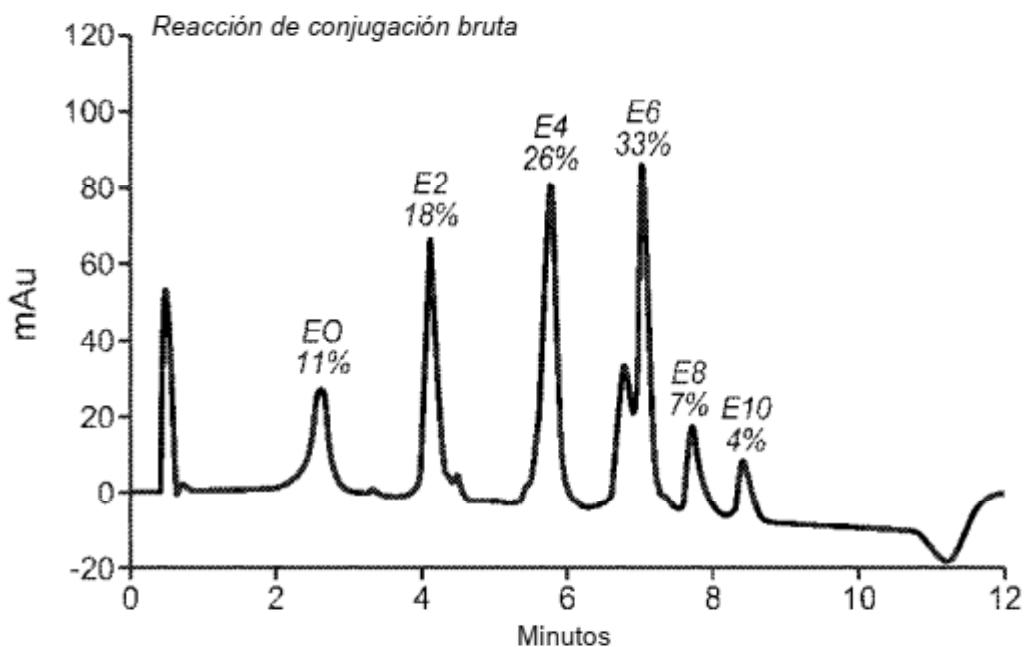


Figura 2A

ABBV-399 Proceso I: Comparación de la mezcla de reacción de conjugación bruta con material tratado con HIC por lotes

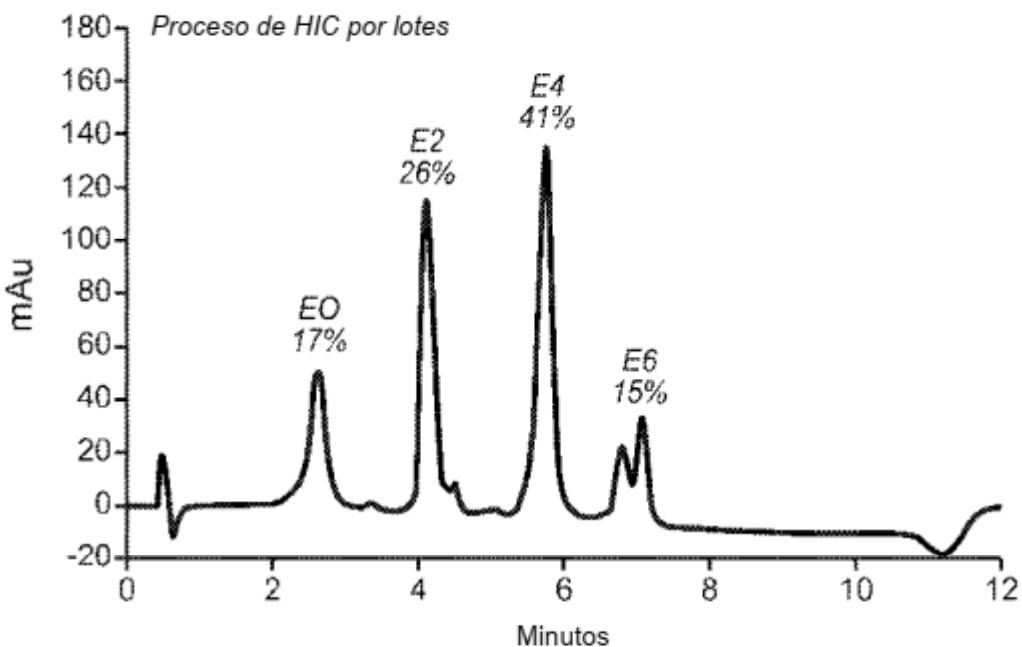


Figura 2B

ABBV-399 Proceso II: Comparación de la mezcla de reacción de conjugación bruta con material tratado con HIC en columna

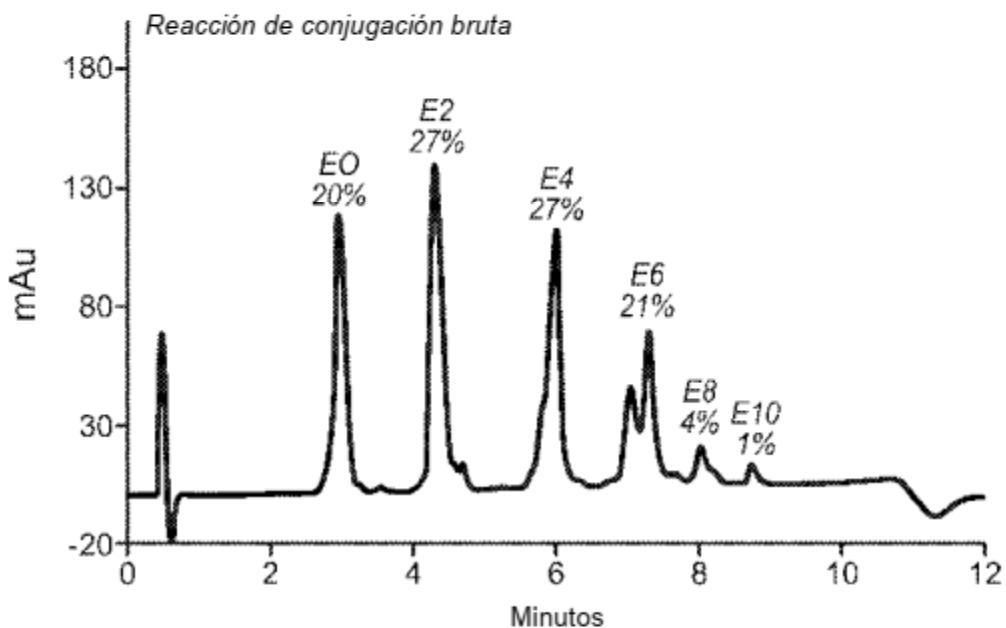


Figura 3A

ABBV-399 Proceso II: Comparación de la mezcla de reacción de conjugación bruta con material tratado con HIC en columna

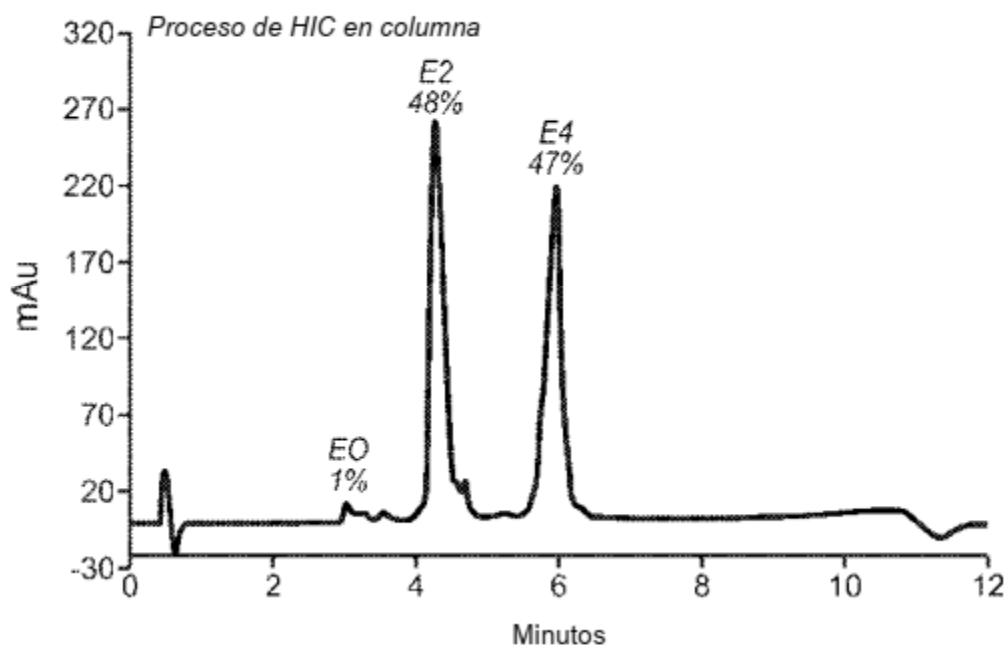
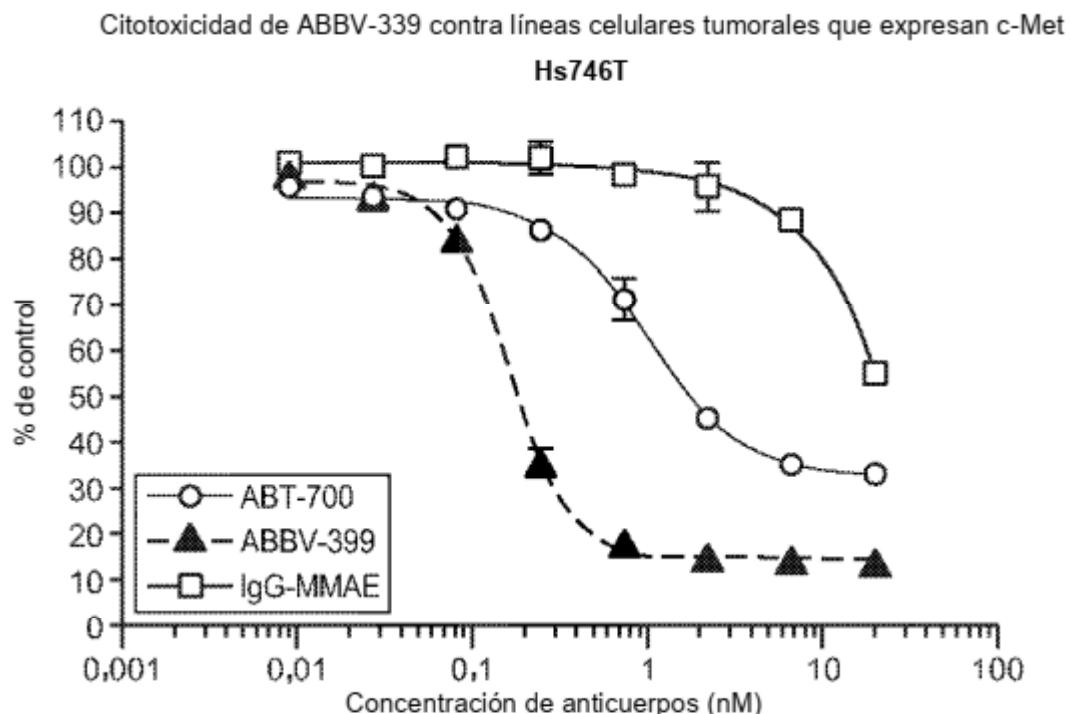
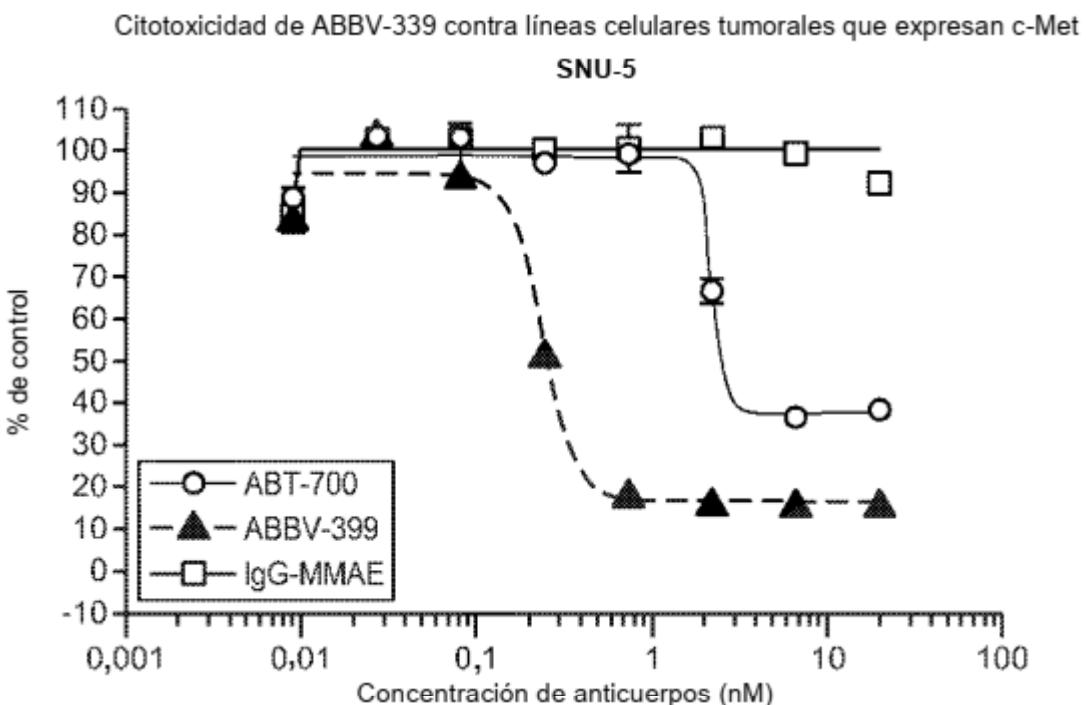
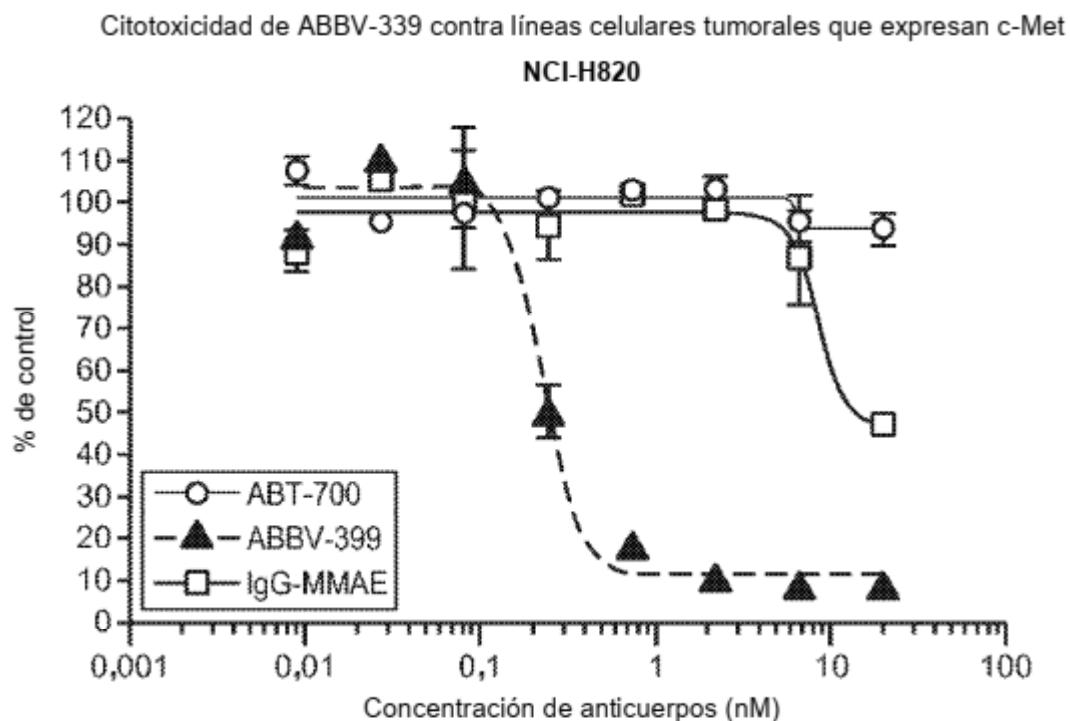
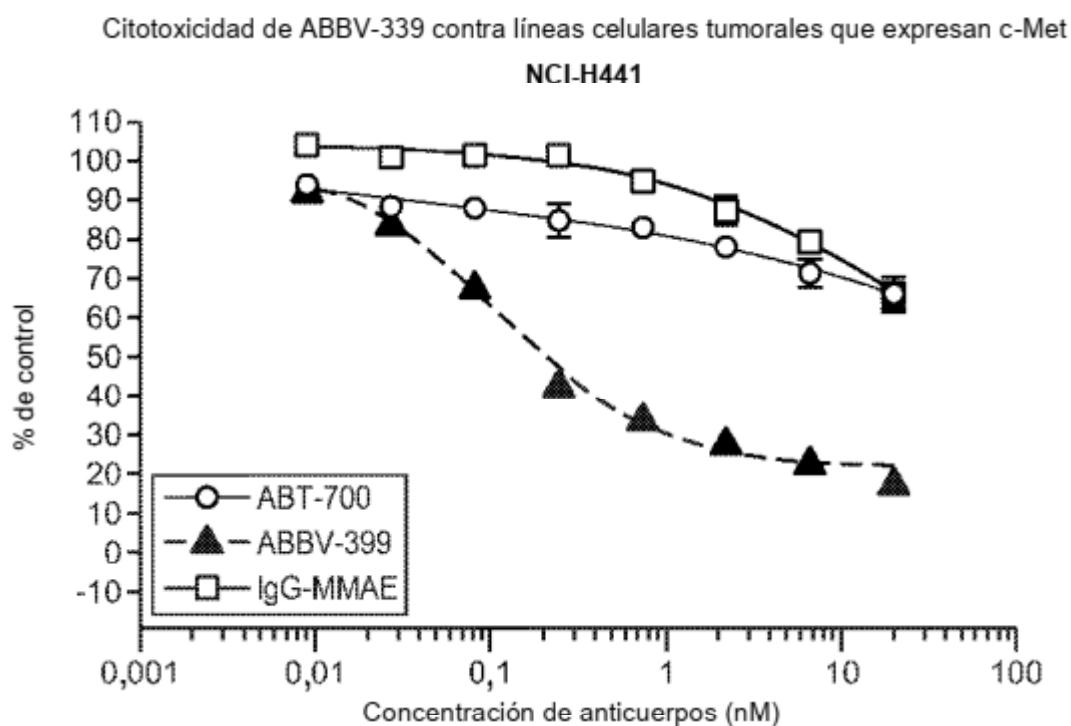


Figura 3B

**Figura 4A****Figura 4B**

**Figura 4C****Figura 4D**

Resultados de la inhibición de la proliferación con ABT-700-PBD

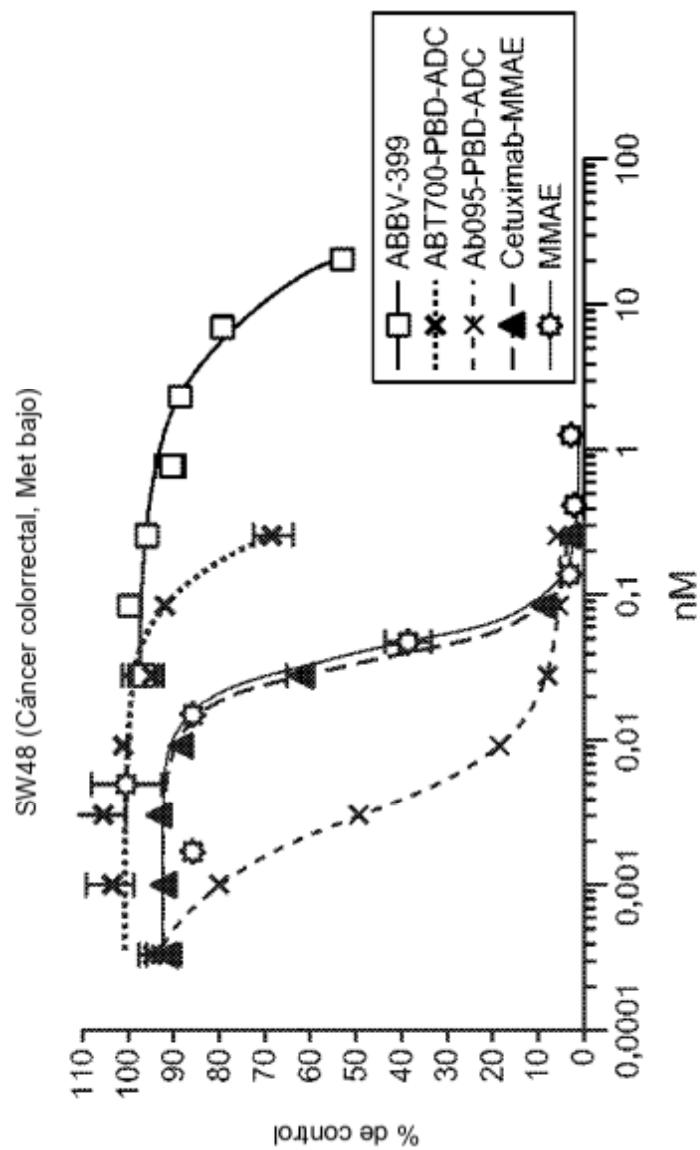
Línea celular	Citotoxicidad IC ₅₀ (nM)		
	ABBV-399	ABT-700-PBD	MMAE/PBD
Hs746T (Ga, amp, alto)	0,073	0,018	4,1
EBC-1 (Lu, amp, alto)	0,079	0,095	0,8
H441 (Lu, alto)	0,09	0,01	9
BT-20 (Br, bajo)	0,23	0,1	2,3
A549 (Lu, bajo)	1,36	0,1	13,6
U87MG (GBM, bajo)	18,76	0,21	89,3
M059J (GBM, bajo)	3,6	0,02	180
U118MG (GBM, bajo)	0,54	0,2	2,7
KP4 (Pa, bajo)	3,84	0,02	192
SW48 (CRC, bajo)	>20	0,0029	>1000
NHEK (queratinocitos)	ninguna	ninguna	n/a

Figura 5

Actividad in vitro de ABT-700 PBD en líneas de tumor colorrectal

Línea CRC	IC ₅₀ (nM) de ADC y fármaco libre					Resultados de ABBV-399		
	ABT-700 PBD	Ab095 PBD	Ab095 MMAF	PBD	MMAE	Inhib máx (20 nM)	IC ₅₀ (nM)	Receptores/Célula
SW1116	0,03	37,4	>133	0,78	9,92			
HCT-116	0,005	42,6	>133	0,49	4,81	igual que el control		-75K
LoVo	0,074	41,2	>133	0,09	2,25	igual que el control		68K
SK-CO-1	-0,001	9,85	>133	0,02	0,54			
SW620	0,005	21,3	>133	~0,008	0,92	igual que el control		~100K
Caco2	ambig	41,1	>133	0,42	2,64			
DLD-1	0,004	21,3	>133	0,14	46,2	igual que el control		43K
Colo 201	0,007	19	>133	~0,12	1,4			
HCT-15	>67 (ambig)	>133	>133	0,12	>100	igual que el control		105K
RKO	0,01	28,1	>133	~0,006	0,67	igual que el control		4K
HT-29	0,004	26,2	>133	~0,01	1,1	70 %	9	161K
Colo 205	0,02	27,4	>133	<0,001	1,18			
T84	0,1	53	>133	0,037	7,64			
SW403	0,006	11,4	>133	<0,001	0,65			
SW1463	0,013	10,3	>133	0,011	1,1			
LS1034	0,04	43,6	>133	0,32	~32			
Colo320 DM	0,02	58,1	>133	0,029	33,9			
Colo320 HSR	0,04	>133	>133	0,05	33			
LS174T	0,001	4,6	>133	1,15	3			
SW48	<0,001	1,9	~46	<0,001	0,24	igual que el control		24K
SW480	26	56,4	>133	0,02	2			
WiDr	0,01	34,8	>133	0,012	0,5			

Figura 6A

**Figura 6B**

Actividad in vitro de ABT-700 PBD en líneas de tumor de cerebro

Línea de cáncer de cerebro	IC ₅₀ (nM) de ADC y fármaco libre					Resultados de ABBV-399		
	ABT-700 PBD	PBD	MMAE	Ab095 PBD	MMAF	Inhib máx (20 nM)	IC ₅₀ (nM)	Receptores/Célula
U87MG	0,08	0,13	1,2	32,9	54,4	60 %	18	21K
U138MG	<0,001	0,18	0,54	23,3	22,8	90 %	0,1	31K
T98G	141	0,34	2,1	>133				
U251	<0,007	<0,002	1,47	9,2	>133	igual que el control		
MO59J	<0,001	0,05	2,3	26	>133	igual que el control		
MO59K	<0,001	0,072	3,5	12,2	>133	60 %	3,6	87K
A172	>67 (ambig)	0,41	2,1	36,4	49,7	igual que el control		
PrSK-1	2,45	0,2	0,68	4,64	48,7	igual que el control		
DBTRG-05MG	<0,001	0,21	2,1	26	>133	65 %		
SNB-19	0,006	0,017	1,5	39,2	59,3			
SNB-75	28,2	0,015	1,8	42,6	91,9	igual que el control		
SF-539	0,035	0,015	3,8	50	>133	igual que el control		
SF-264	0,005	0,023	3	24,3	103			
CHLA-03-AA	0,97	0,045	2,8	14,8	51,5			

Figura 7

Actividad de ABT-700-PBD in vivo en xenoinjerto SW-48 (CRC, IHC 1+)

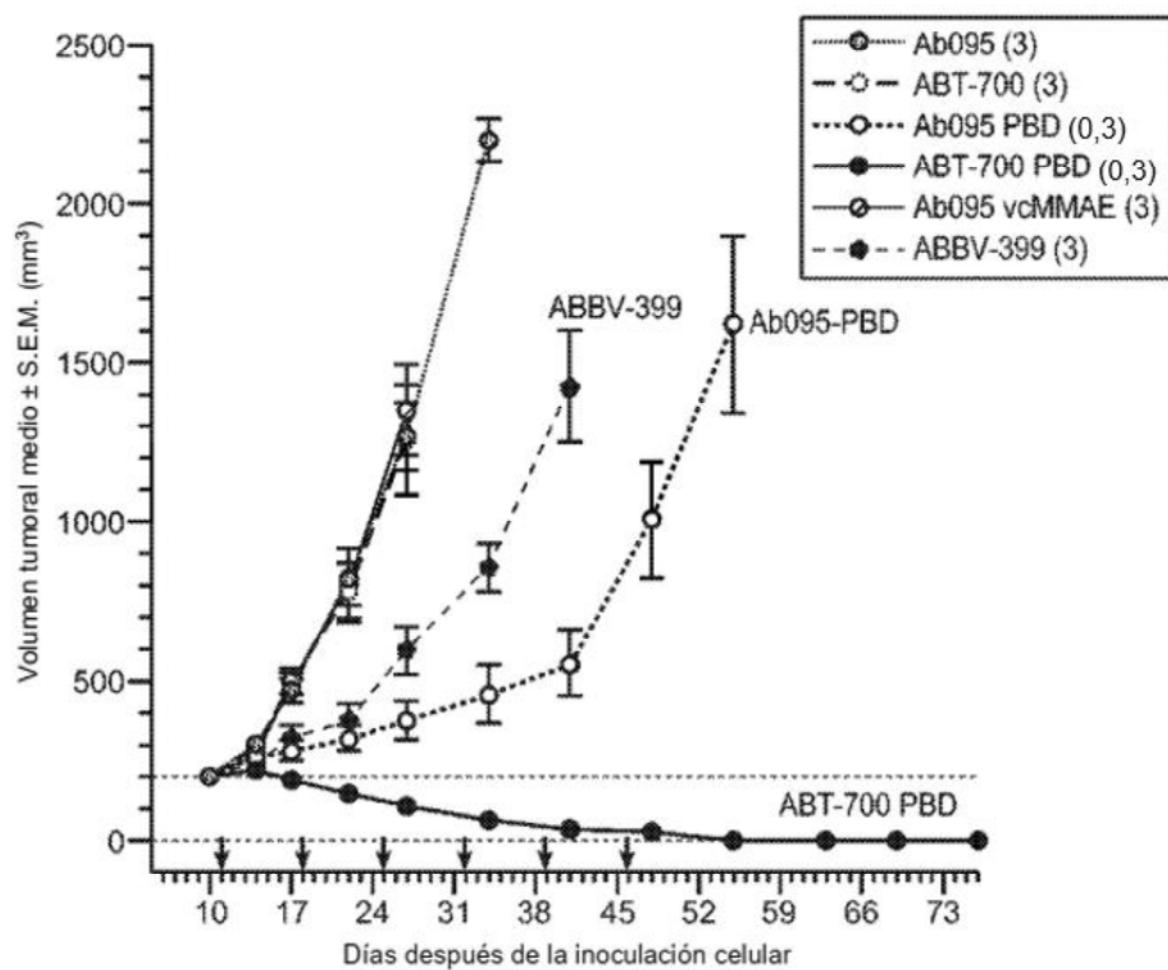


Figura 8

Modelo NSCLC PDX: Evaluación de
ABBV-399 y ABT-700 PBD
CTG-0363

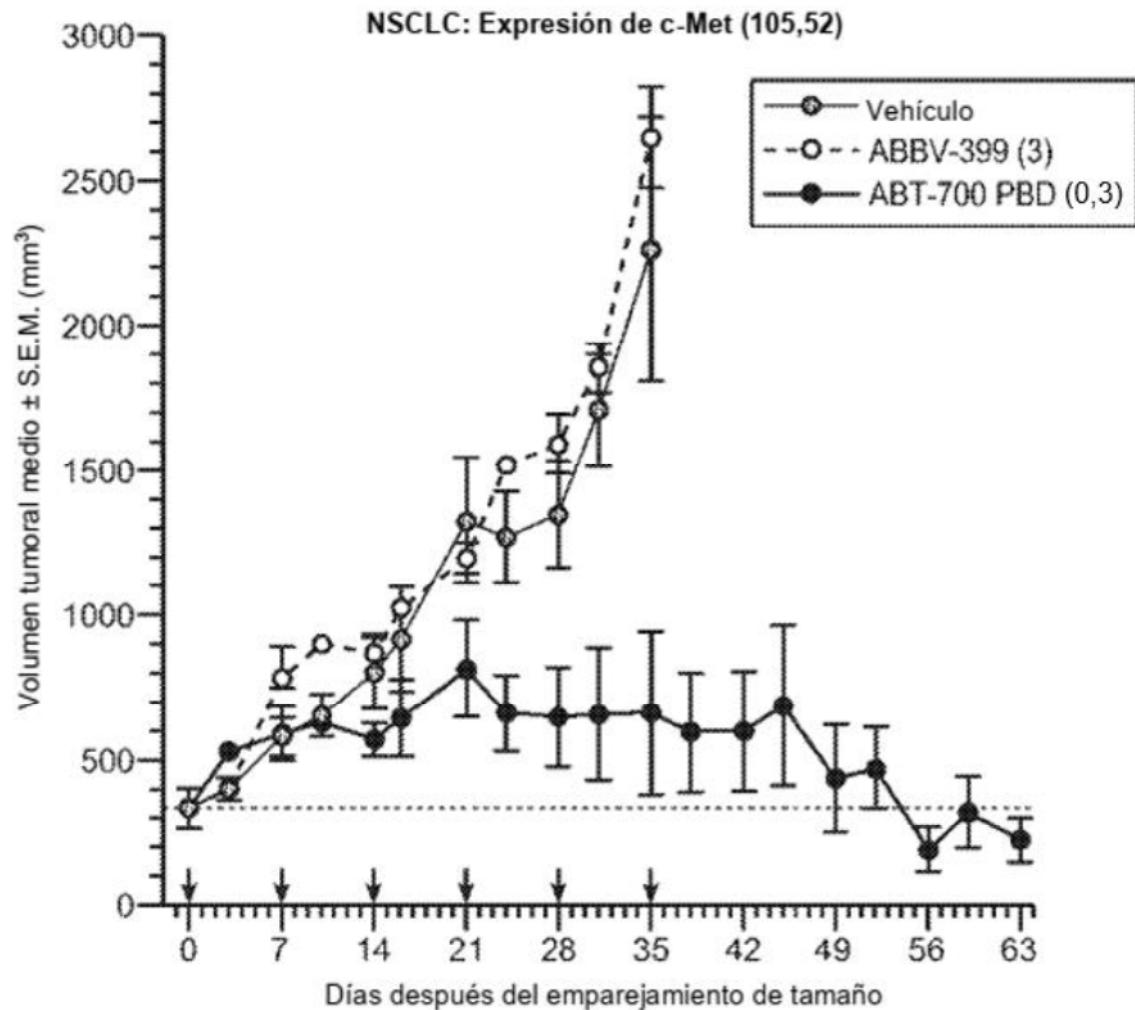


Figura 9A

Modelo NSCLC PDX: Evaluación de
ABBV-399 y ABT-700 PBD
CTG-0159

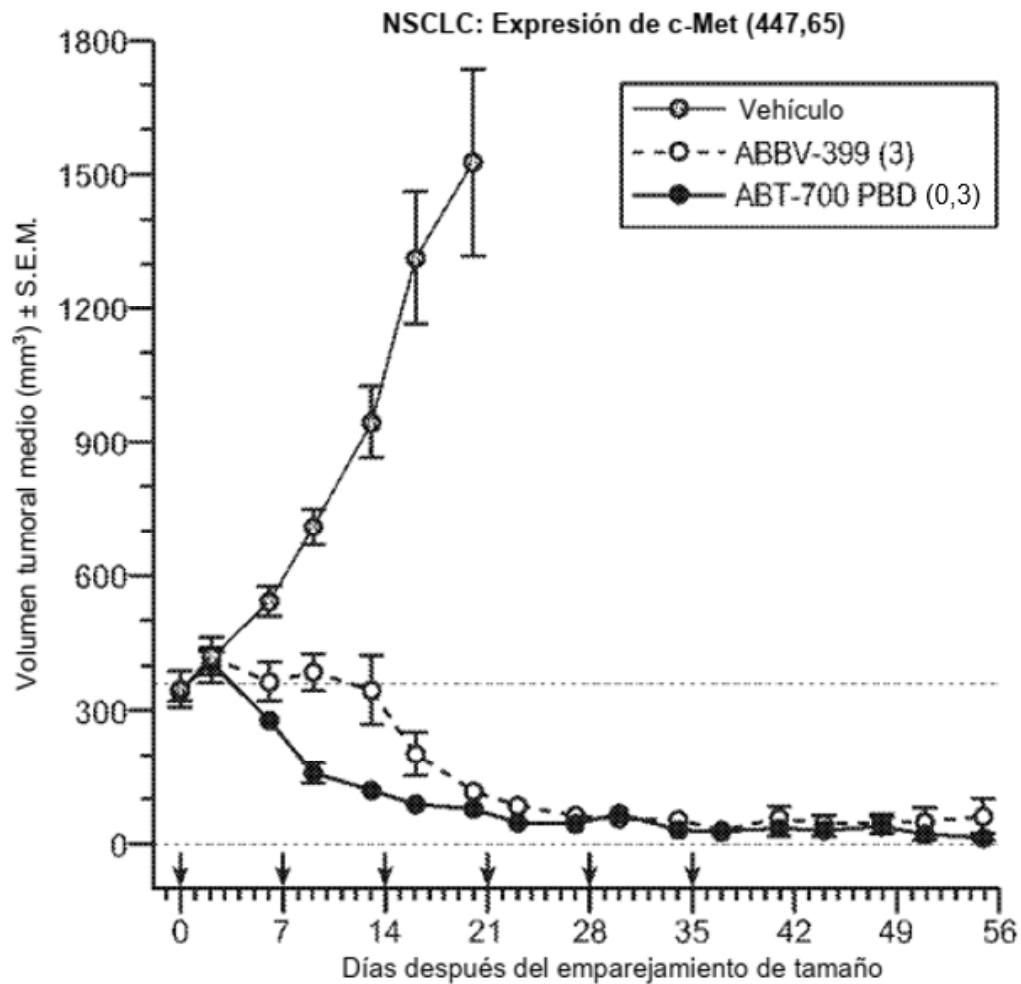
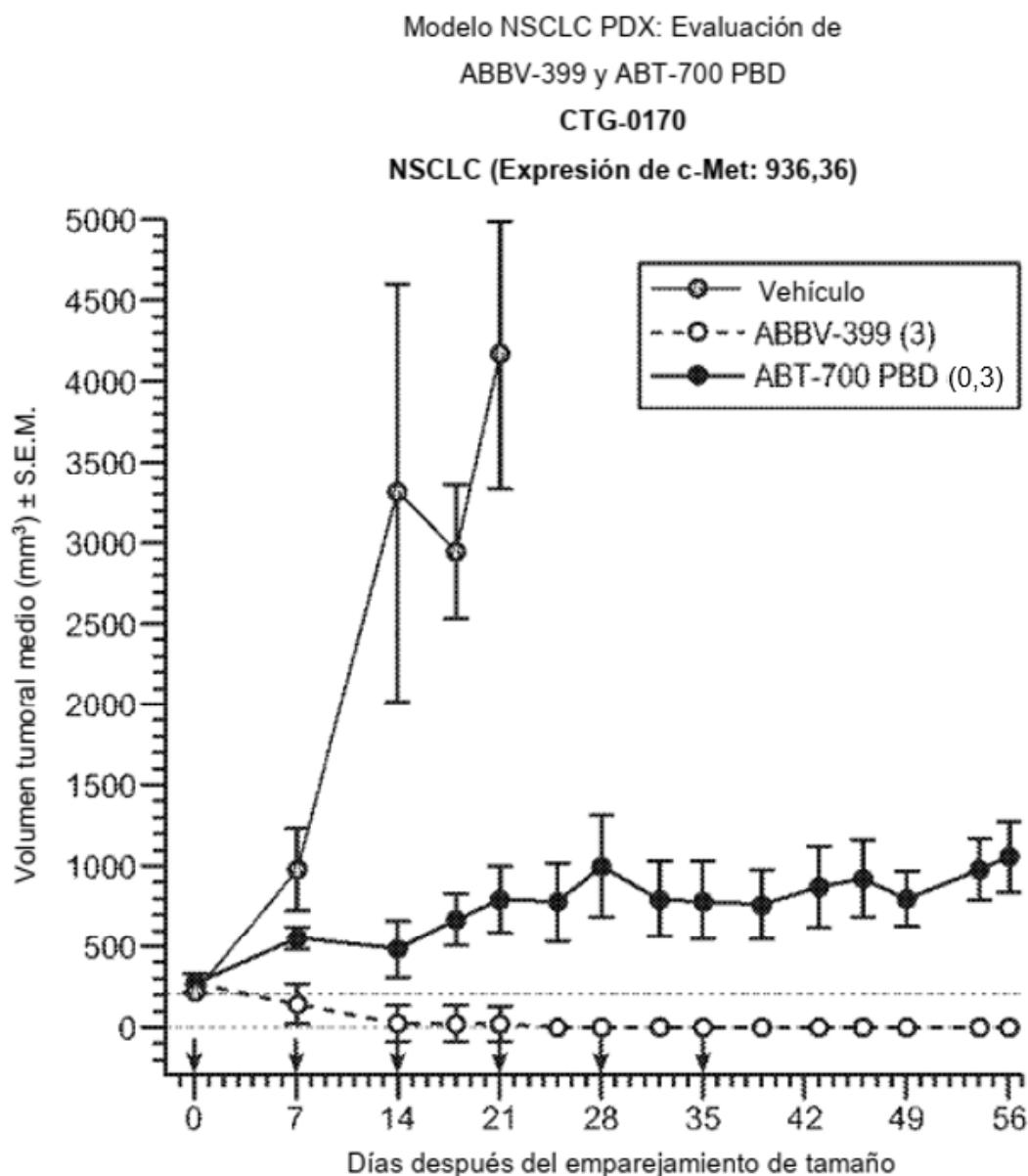


Figura 9B

**Figura 9C**

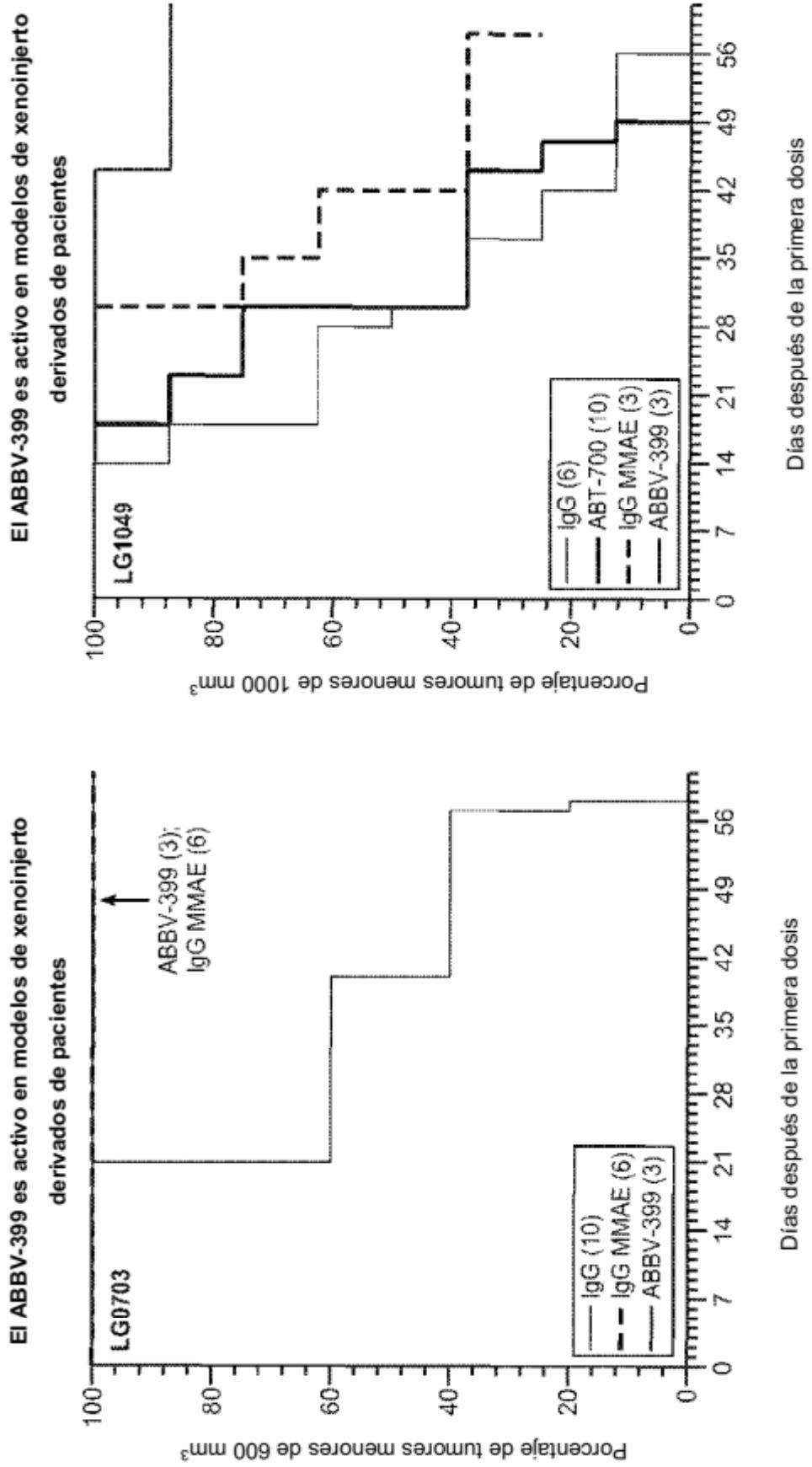
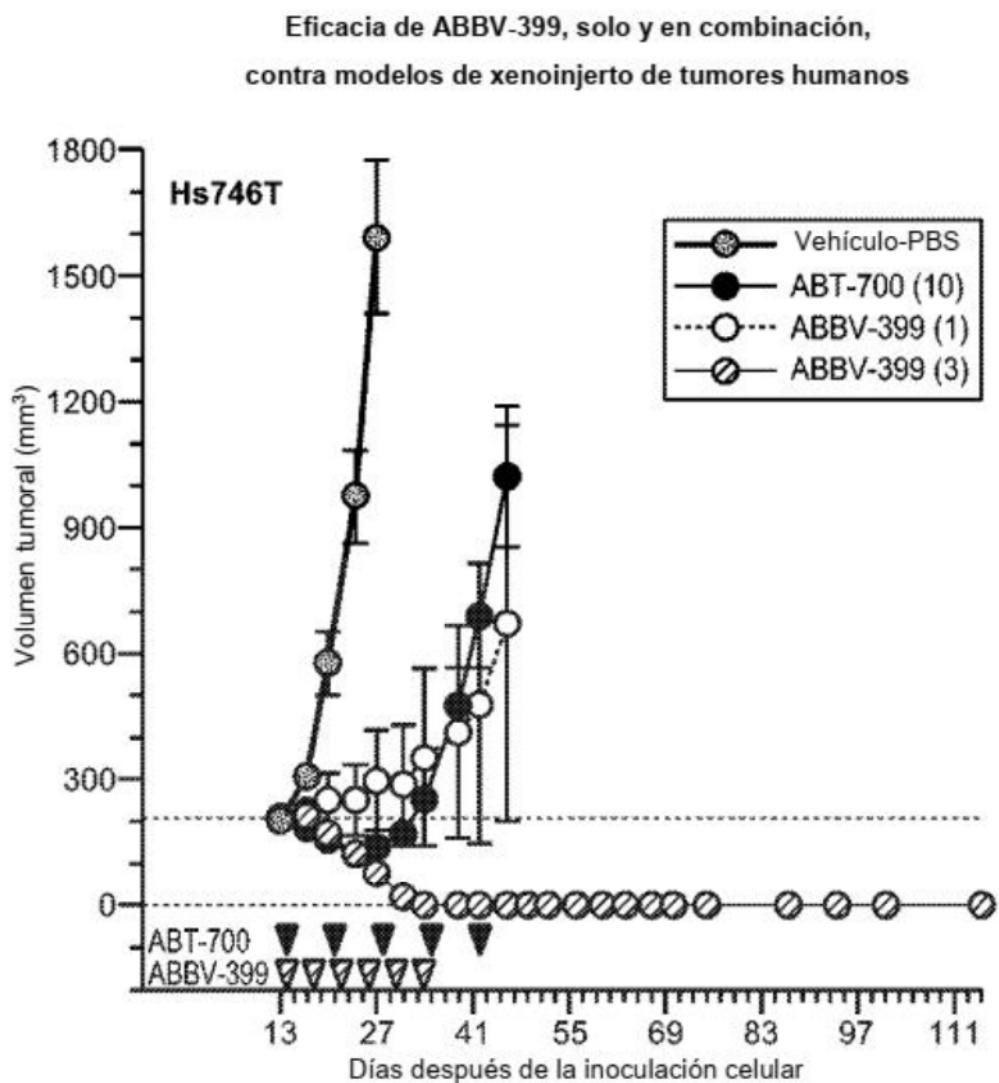
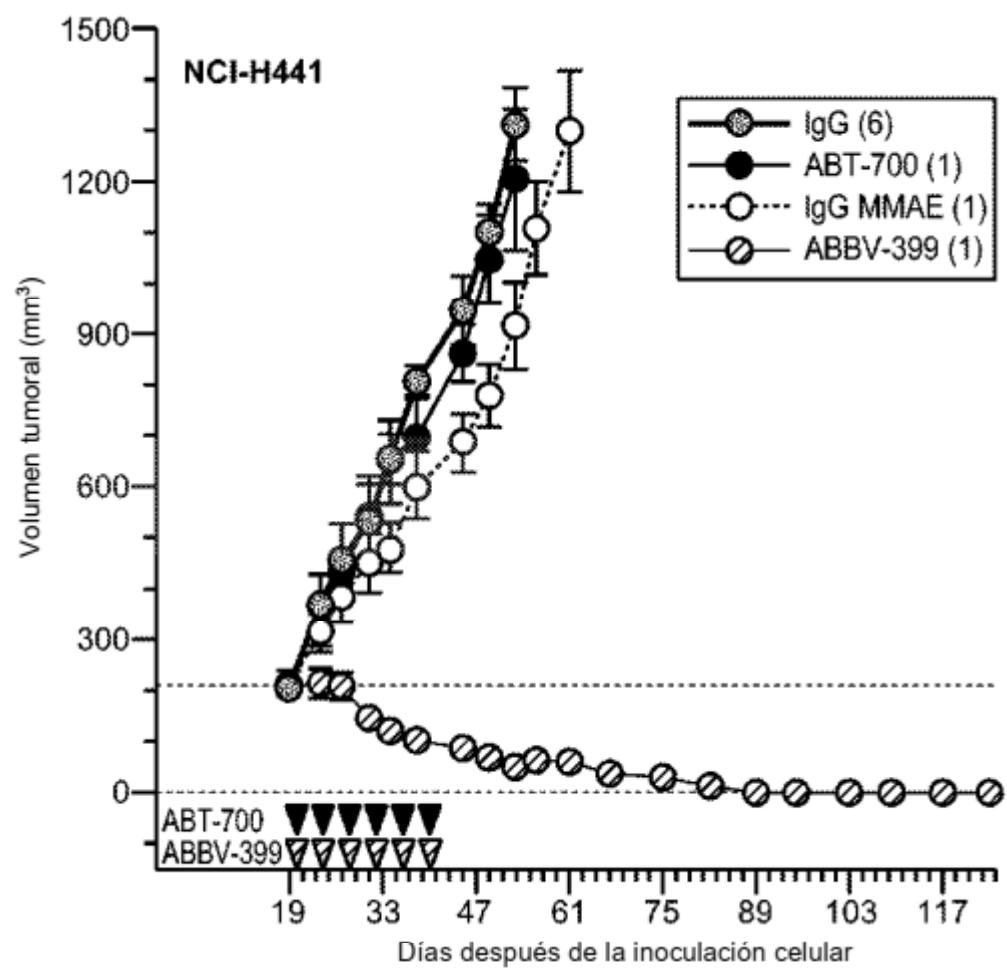
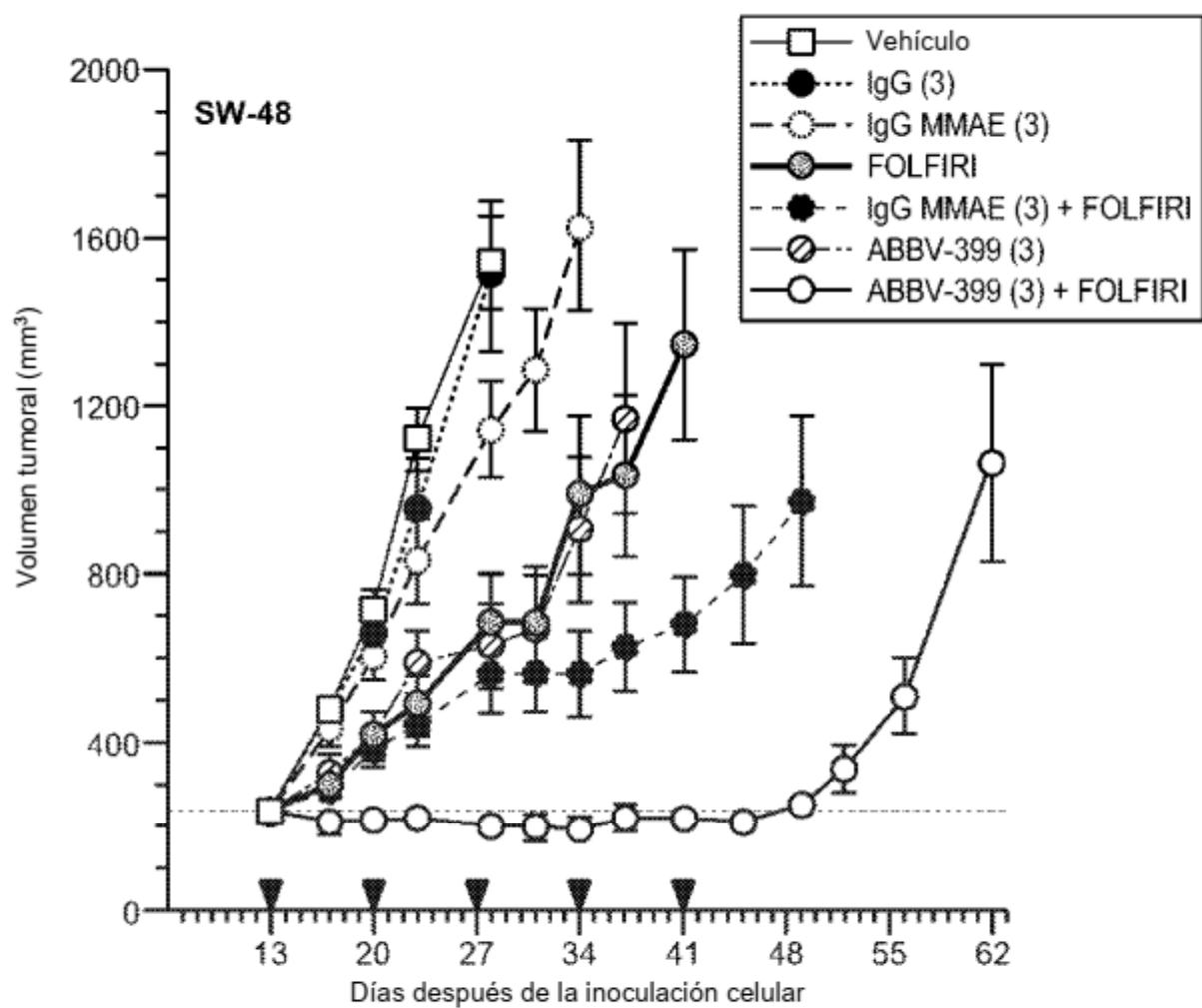


Figura 10A

Figura 10B

**Figura 11A**

**Figura 11B**

**Figura 11C**

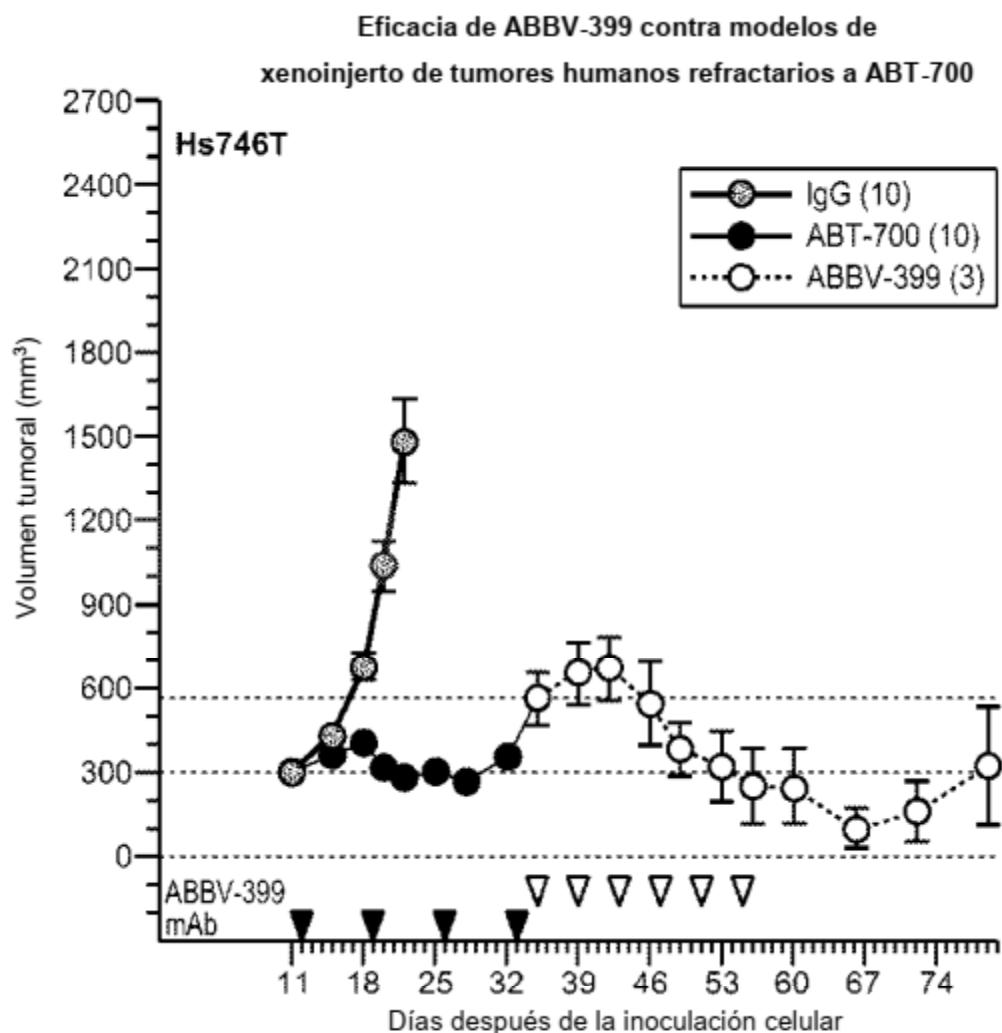
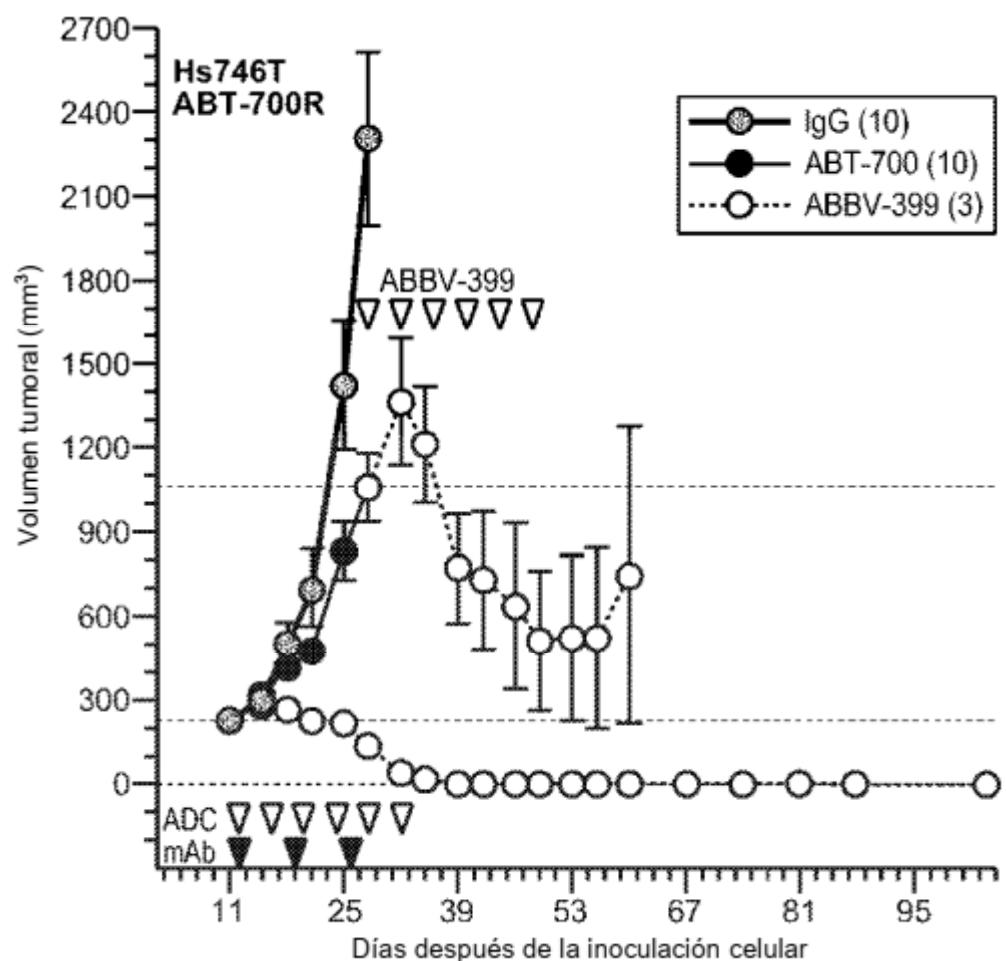
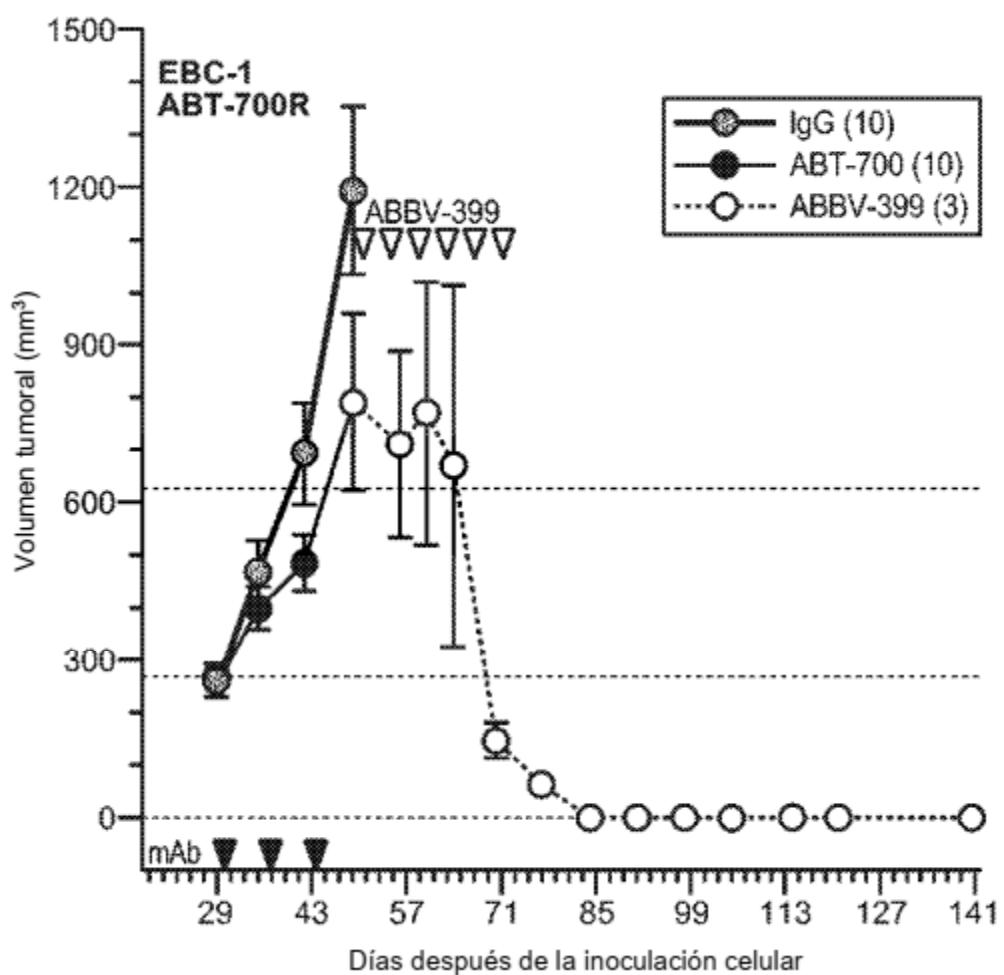
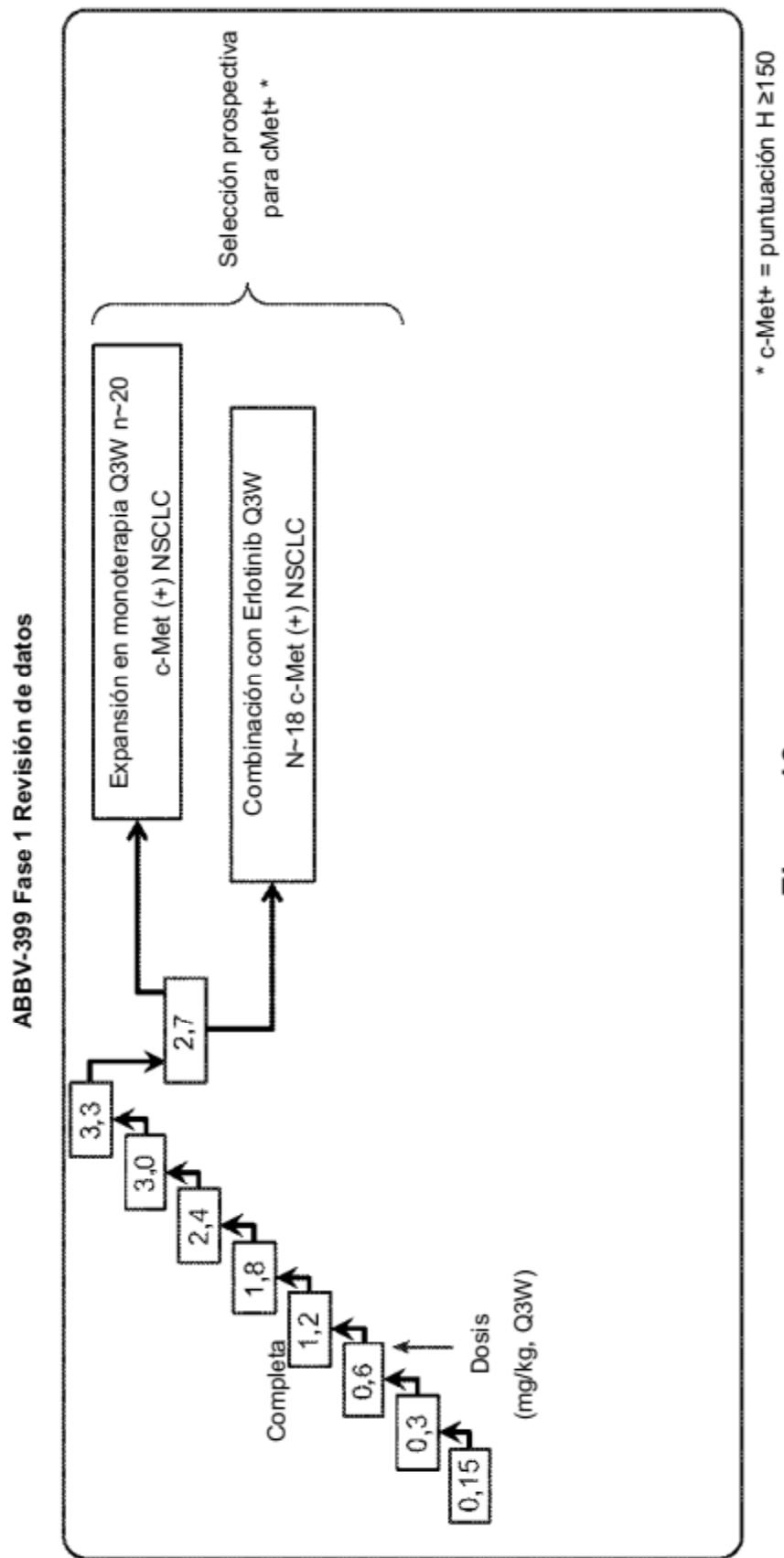
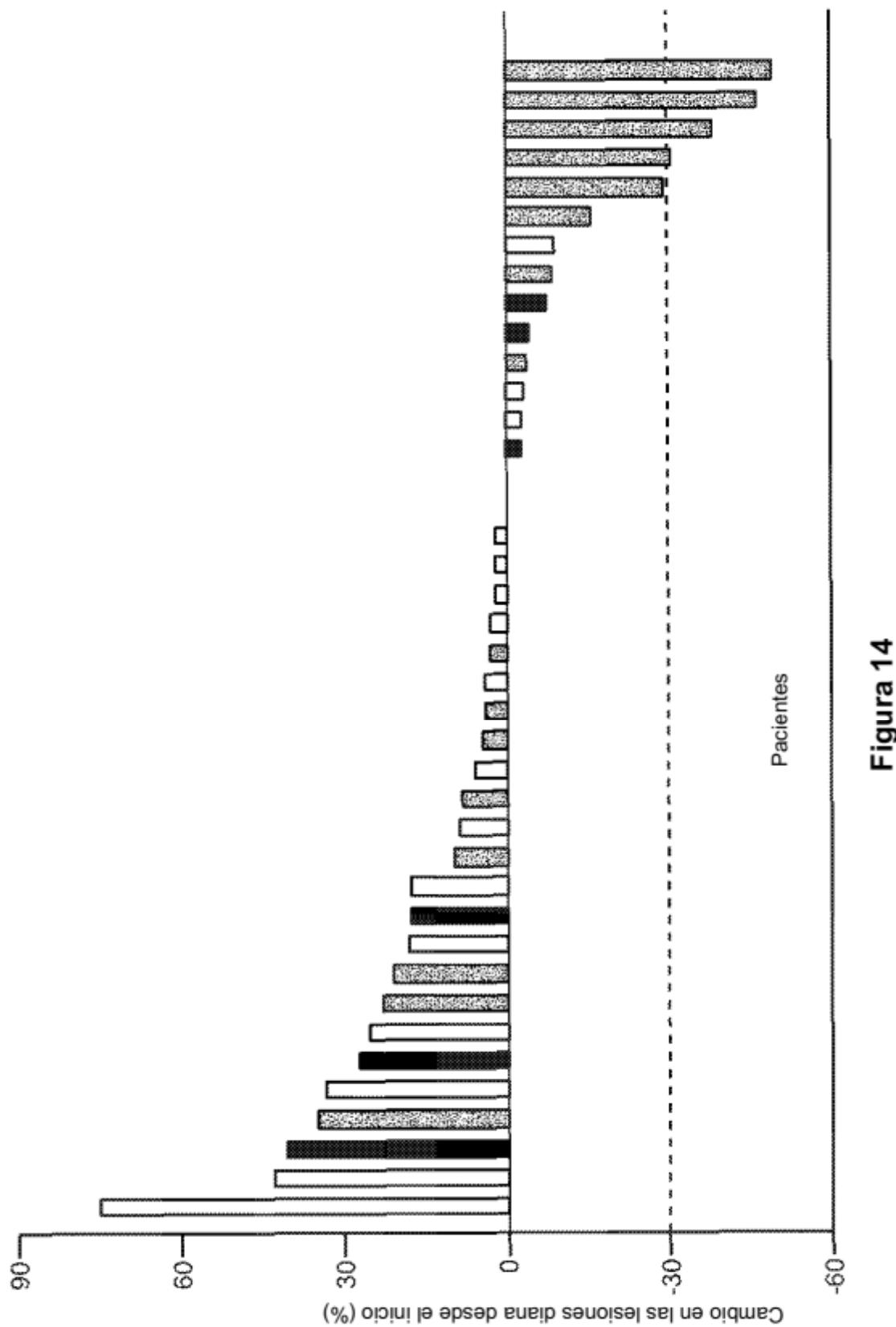


Figura 12A

**Figura 12B**

**Figura 12C**

**Figura 13**

**Figura 14**

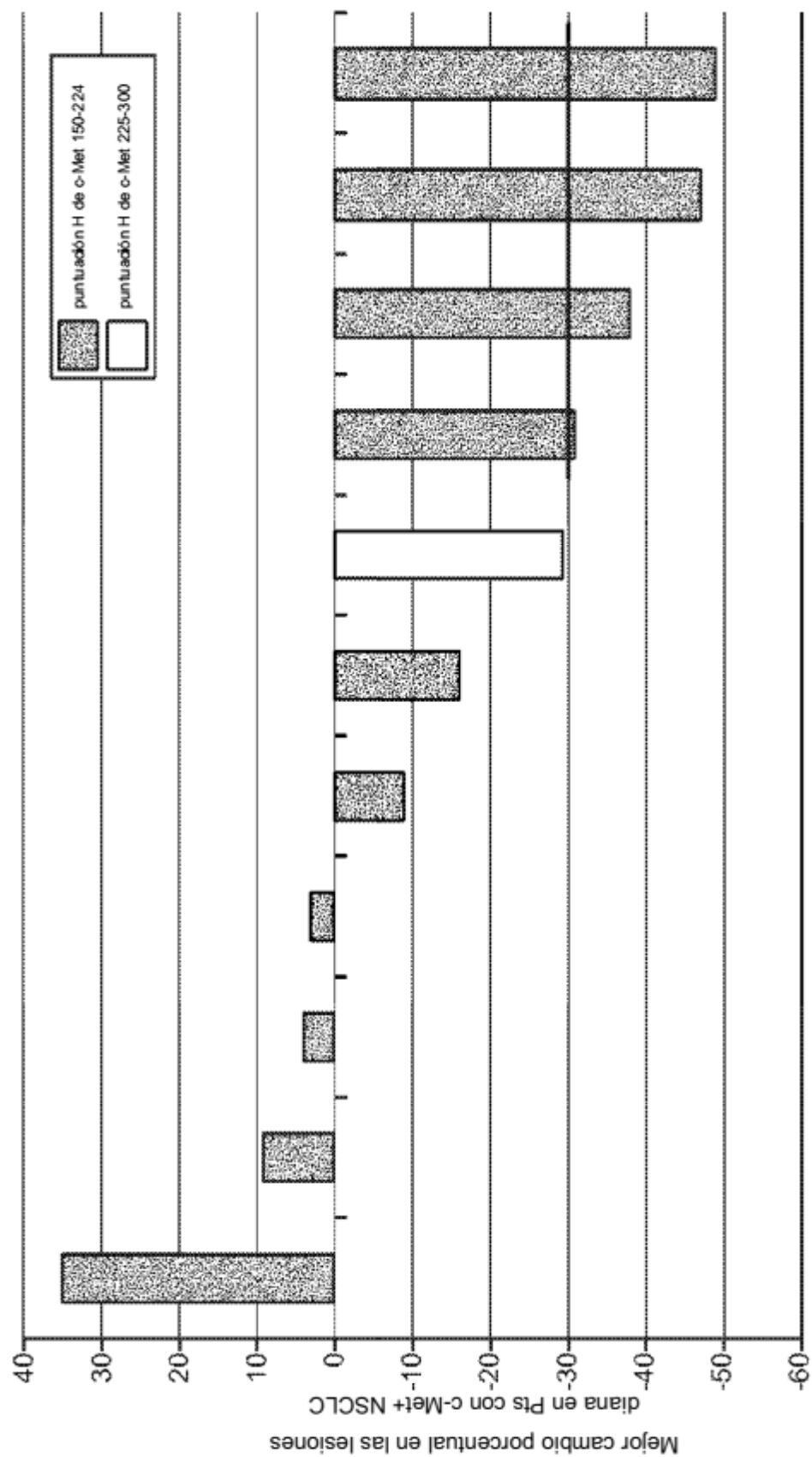
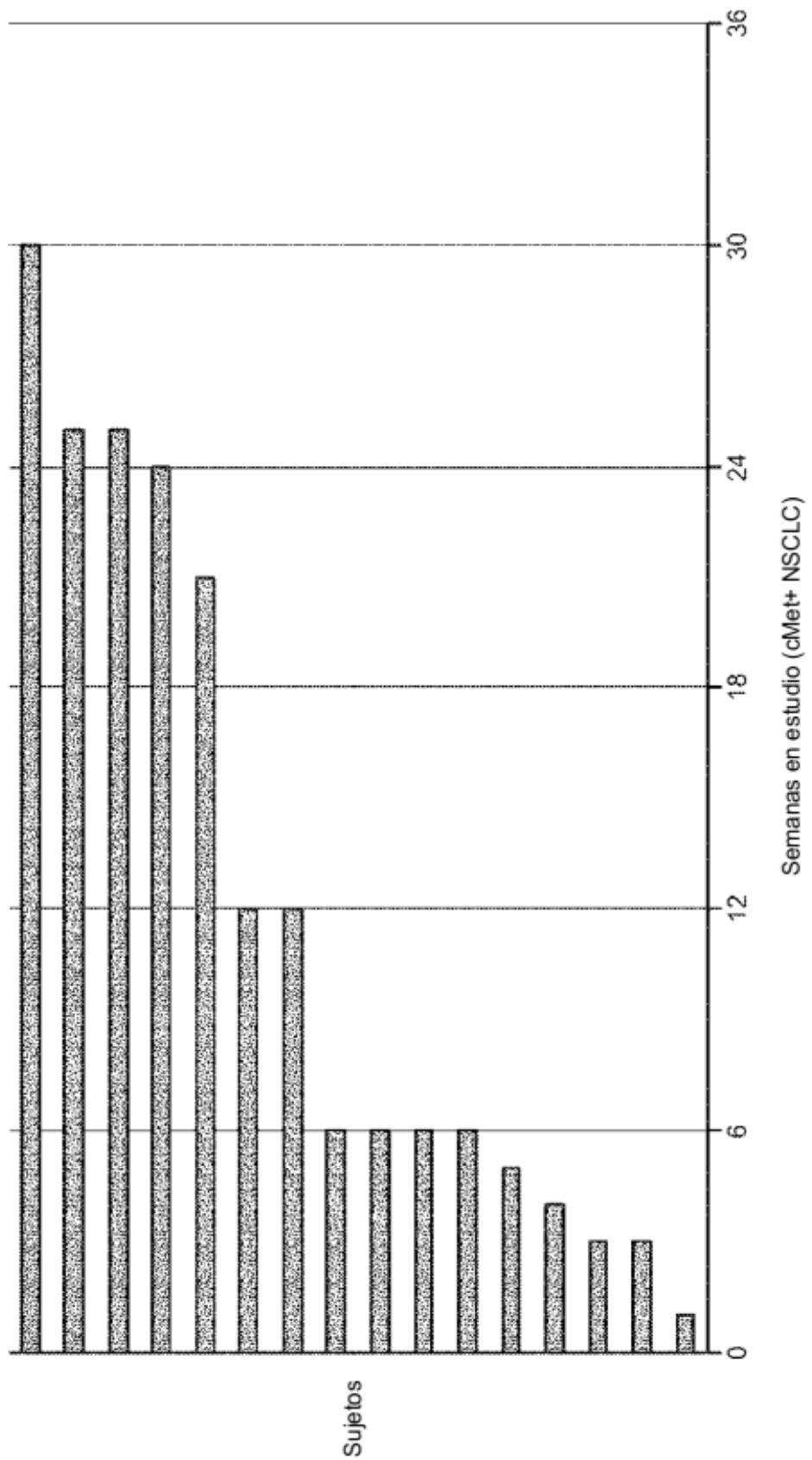


Figura 15

**Figura 16**

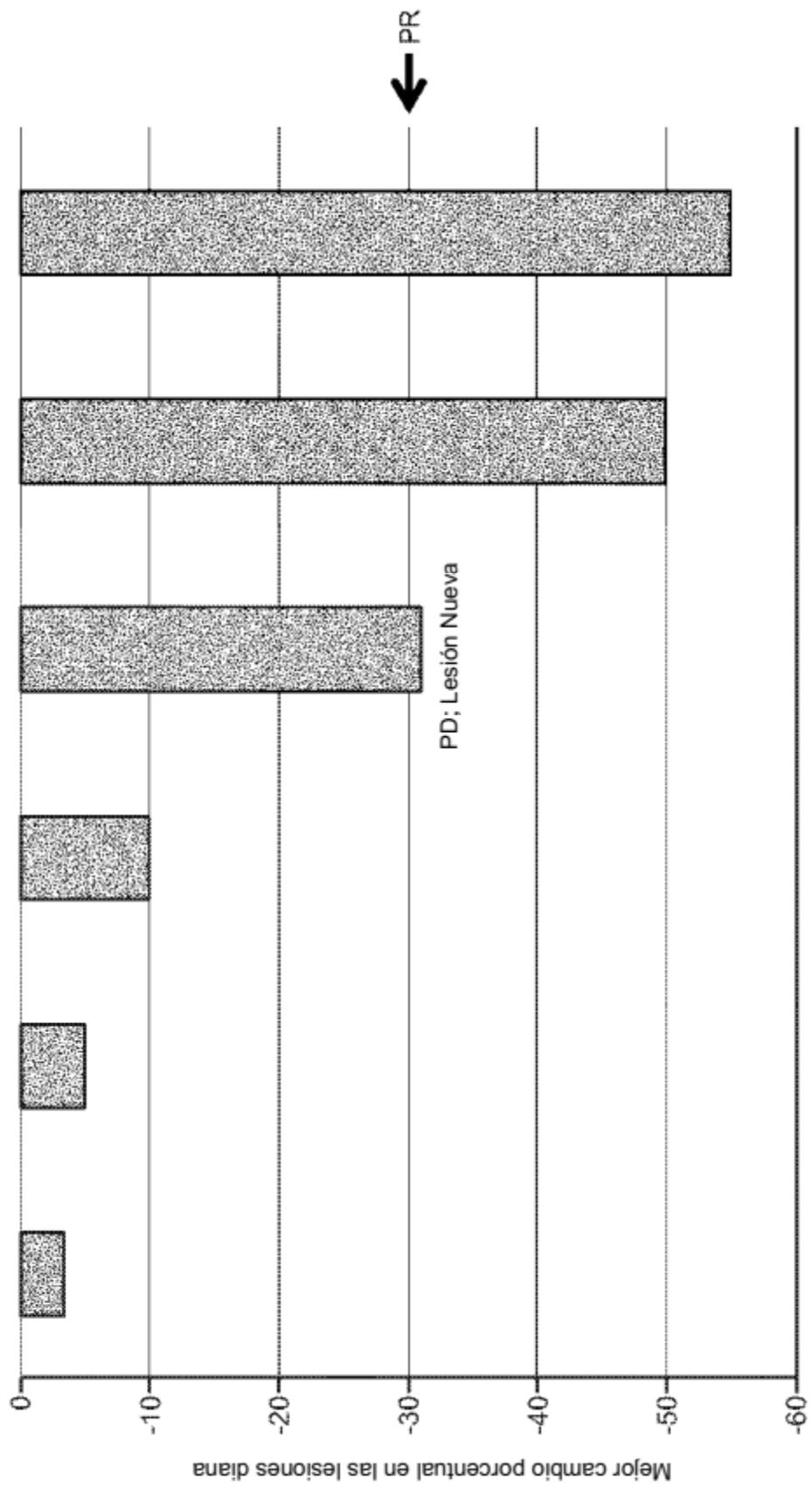


Figura 17

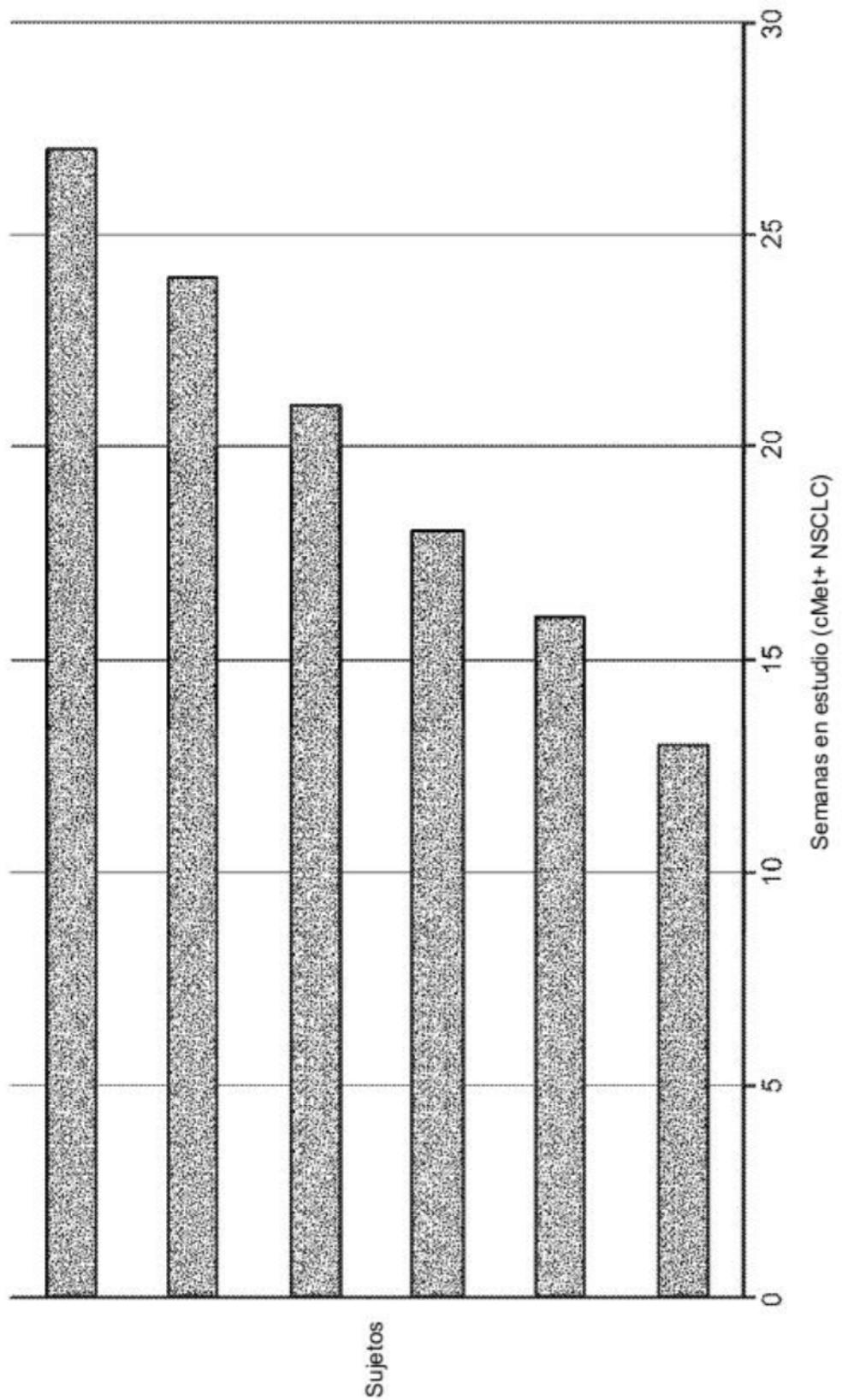
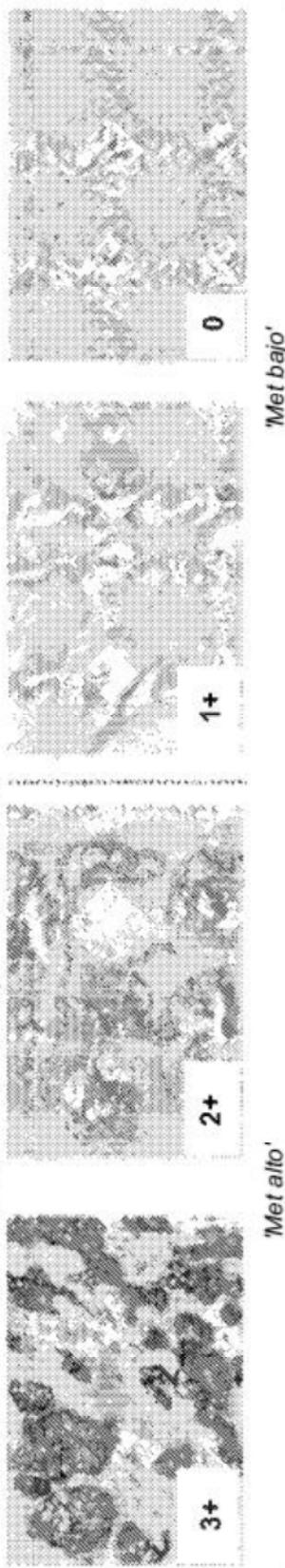
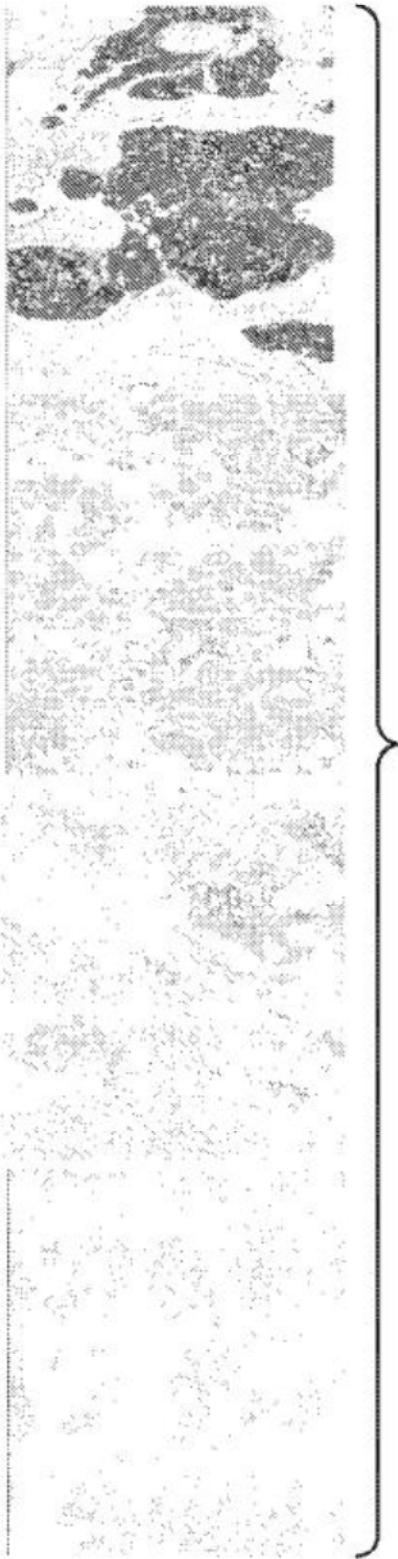


Figura 18

Definición de Ventana**Estratificación de c-Met en adenocarcinoma de pulmón con SP44:****Figura 19****Selección de pacientes en base a la sobreexpresión de c-Met**

Aparición de tumores con una puntuación H de IHC <150
puntuación H = 15 puntuación H = 90

Aparición de tumores con una puntuación H de IHC ≥ 150
puntuación H = 180 puntuación H = 290

**Figura 20**

Puntuaciones representativas de IHC obtenidas con el "protocolo de tinción cMet ABBV-ADC."

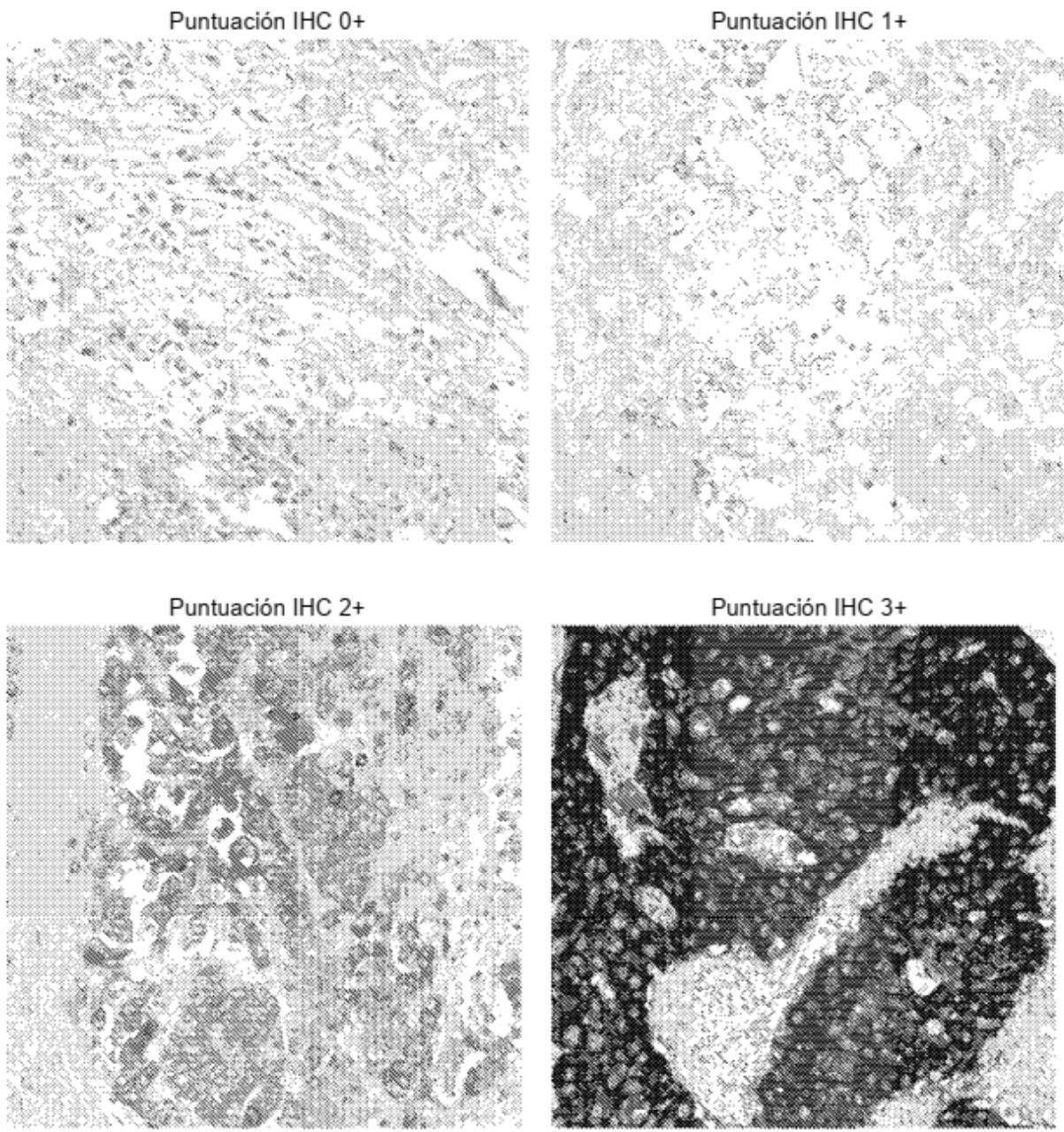


Figura 21