

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 211**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2015 PCT/US2015/014212**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15119930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2015 E 15703439 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3102605**

54 Título: **Combinación de un antagonista de PD-1 y un inhibidor de VEGFR para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

**04.02.2014 US 201461935809 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.04.2019**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (50.0%)**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, NY 10017, US y**  
**MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MARTINI, JEAN-FRANCOIS ANDRE;**  
**TARAZI, JAMAL CHRISTO;**  
**PERINI, RODOLFO FLEURY y**  
**MAURO, DAVID J.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 710 211 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**

Combinación de un antagonista de PD-1 y un inhibidor de VEGFR para tratar el cáncer

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a terapias de combinación útiles para el tratamiento del cáncer. En particular, la invención se refiere a una terapia de combinación que comprende un antagonista de una proteína de muerte programada 1 (PD-1) y un inhibidor de la ruta del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

**Antecedentes de la invención**

10 PD-1 se reconoce como un actor importante en la regulación inmunitaria y en el mantenimiento de la tolerancia periférica. PD-1 se expresa moderadamente en las células T, B y NKT indiferenciadas, y se estimula mediante la señalización de los receptores de células T/B en los linfocitos, monocitos y células mieloides (1).

15 Dos ligandos conocidos de PD-1, PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC), se expresan en cánceres humanos que surgen en diversos tejidos. En grandes grupos de muestras, p.ej. de cáncer ovárico, renal, colorrectal, pancreático, hepático y melanoma, se demostró que la expresión de PD-L1 se correlacionó con un mal pronóstico y una supervivencia global reducida, independientemente del tratamiento posterior (2-13). De forma similar, se descubrió que la expresión de PD-1 en linfocitos infiltrantes de tumores marcó células T disfuncionales en el cáncer de mama y el melanoma (14-15), y se correlacionó con un mal pronóstico en el cáncer renal (16). Por tanto, se ha propuesto que las células tumorales que expresan PD-L1 interactúan con las células T que expresan PD-1 para atenuar la activación de las células T y la evasión de la vigilancia inmunitaria, y de ese modo contribuyen a una respuesta inmunitaria deficiente contra el tumor.

20 Varios anticuerpos monoclonales que inhiben la interacción entre PD-1 y uno o dos de sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, están en desarrollo clínico para el tratamiento del cáncer. Se ha propuesto que se podría mejorar la eficacia de tales anticuerpos si se administrasen en combinación con otras terapias del cáncer aprobadas o experimentales, p.ej., radiación, cirugía, agentes quimioterápicos, terapias selectivas, agentes que inhiben otras rutas de señalización que están desreguladas en los tumores, y otros agentes potenciadores inmunitarios.

25 Las proteínas tirosina quinasas se han identificado como objetivos cruciales en el tratamiento terapéutico del cáncer. Los ligandos de factores de crecimiento y sus tirosina quinasas receptoras respectivas son necesarios para la angiogénesis y el crecimiento tumoral. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un componente crucial en el proceso que conduce a la ramificación, extensión, y supervivencia de las células endoteliales que forman nuevos vasos sanguíneos durante la angiogénesis. La angiogénesis indeseada es una marca distintiva de varias enfermedades, tales como las retinopatías, psoriasis, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), y cáncer (que incluye los tumores sólidos) Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995).

30 Los inhibidores del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) se han aprobado para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, que incluyen el carcinoma de células renales avanzado y metastásico, tumores estromales gastrointestinales y carcinoma hepatocelular, y se siguen investigando en el ámbito clínico. Se ha propuesto que se podría mejorar la eficacia de tales inhibidores si se administrasen en combinación con otras terapias del cáncer aprobadas o experimentales, p.ej., radiación, cirugía, agentes quimioterápicos, terapias selectivas, agentes que inhiben otras rutas de señalización que están desreguladas en los tumores, y otros agentes potenciadores inmunitarios.

35 NCT02014636 es un estudio de fase I/II que evalúa la seguridad y la eficacia de pazopanib y MK3475 en sujetos con carcinomas de células renales avanzados. Yasuda *et al.* ((2013) *Clinical and Experimental Immunology*; 172; 500) informa sobre la inhibición con anti-VEGFR y anti-PD-1 en la reducción de tumores. McDermott *et al.* ((2013) *Cancer Medicine*; 662) revisa PD-1 como objetivo en la terapia antineoplásica.

Escudier *et al.* ((2011) *Drugs in R&D* 11; 113) describe el tratamiento de carcinomas metastásicos de células renales con axitinib.

**Sumario de la invención**

45 La invención proporciona medicamentos según las reivindicaciones para el uso en el tratamiento de un cáncer en un individuo.

En una realización, la invención proporciona un medicamento que comprende un antagonista de PD-1 para el uso en el tratamiento de un cáncer en un individuo en combinación con un inhibidor de VEGFR.

50 En otra realización, la invención proporciona un medicamento que comprende un inhibidor de VEGFR para el uso en el tratamiento de un cáncer en un individuo en combinación con un antagonista de PD-1.

La descripción también proporciona el uso de un antagonista de PD-1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un individuo cuando se administra en combinación con un inhibidor de VEGFR, y el uso

de un inhibidor de VEGFR en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un individuo cuando se administra en combinación con un antagonista de PD-1.

La descripción también proporciona el uso de un antagonista de PD-1 y un inhibidor de VEGFR en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de un cáncer en un individuo. En ciertas realizaciones, los medicamentos comprenden un kit, y el kit comprende además un prospecto de envase que comprende instrucciones para el uso del antagonista de PD-1 en combinación con un inhibidor de VEGFR para tratar un cáncer en un individuo.

En todos los medicamentos y usos anteriores, el antagonista de PD-1 inhibe la unión de PD-L1 a PD-1, y preferiblemente también inhibe la unión de PD-L2 a PD-1. En todas las realizaciones de lo anterior, medicamentos y usos, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en la Figura 6 (SEQ ID N°:21 y SEQ ID N°:22).

En todas las realizaciones anteriores de los medicamentos y usos de la presente memoria, el inhibidor de VEGFR es *N*-metil-2-[3-((*E*)-2-piridin-2-il-vinil)-1*H*-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En ciertas realizaciones de los anteriores medicamentos y usos de la invención, el individuo es un ser humano y el cáncer es un tumor sólido, y, en ciertos casos, el tumor sólido es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer renal de células claras, carcinoma de células escamosas de cabeza/cuello, carcinoma de células escamosas de pulmón, melanoma maligno, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de células renales, cáncer de pulmón microcítico (CPM) o cáncer de mama triple negativo. En ciertas realizaciones, el cáncer es un carcinoma de células renales (CCR). En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer renal de células claras.

En otros ejemplos de los medicamentos y usos anteriores de la descripción, el individuo es un ser humano y el cáncer es una neoplasia maligna hematológica y, en ciertas realizaciones, la neoplasia maligna hematológica es leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), LDCBG positivo para EBV, linfoma de células B grandes mediastínico primario, linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de células del manto (LCM), mieloma múltiple (MM), proteína de leucemia de células mieloides 1 (Mcl-1), síndrome mielodisplásico (SMD), linfoma no Hodgkin (LNH), o linfoma de linfocitos pequeños (LLP).

Además, en ciertas realizaciones de cualquiera de los medicamentos y usos anteriores, el cáncer es positivo para la expresión de PD-L1. En otras realizaciones, el cáncer tiene una expresión elevada de PD-L1.

En una realización de los medicamentos y usos anteriores, el individuo es un ser humano y el cáncer es CCR que es positivo para PD-L1 humano.

En otra realización del método de tratamiento, los medicamentos y los usos anteriores, el cáncer es CCR avanzado con un subtipo de células claras, y está presente en un ser humano que no se ha tratado previamente de CCR.

### Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 muestra las secuencias de aminoácidos de las CDRs de la cadena ligera y de la cadena pesada para un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 ejemplar útil en la presente invención (SEQ ID N°s:1-6).

La FIGURA 2 muestra las secuencias de aminoácidos de las CDRs de la cadena ligera y de la cadena pesada para otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1 ejemplar útil en la presente invención (SEQ ID N°s:7-12).

La FIGURA 3 muestra las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y la cadena pesada de longitud completa para un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 ejemplar útil en la presente invención (SEQ ID N°:13 y SEQ ID N°:14).

La FIGURA 4 muestra las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena ligera alternativas para un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 ejemplar útil en la presente invención (SEQ ID N°s:15-17).

Las FIGURAS 5A-5B muestran las secuencias de aminoácidos de las cadenas ligeras alternativas para un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 ejemplar útil en la presente invención, y la FIG. 5A muestra las secuencias de aminoácidos para las cadenas ligeras de K09A-L-11 y K09A-L-16 (SEQ ID N°s:18 y 19, respectivamente) y la FIG. 5B muestra la secuencia de aminoácidos para la cadena ligera de K09A-L-17 (SEQ ID N°:20).

La FIGURA 6 muestra las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera para MK-3475 (SEQ ID N°s. 21 y 22, respectivamente).

La FIGURA 7 muestra las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera para nivolumab (SEQ ID N°s. 23 y 24, respectivamente).

**Descripción Detallada**

Abreviaturas. A lo largo de la descripción detallada y los ejemplos de la invención, se usarán las siguientes abreviaturas:

	BID	Una dosis dos veces al día
5	CDR	Región determinante de la complementariedad
	CHO	Ovario de hámster chino
	SLE	Supervivencia libre de enfermedad
	TLD	Toxicidad limitante de la dosis
	FFPE	Fijado en formalina, incrustado en parafina
10	FR	Región estructural
	IgG	Inmunoglobulina G
	IHC	Inmunohistoquímica o inmunohistoquímico
	DMT	Dosis máxima tolerada
	NCBI	Centro Nacional para la Información Biotecnológica
15	NCI	Instituto Nacional del Cáncer
	RG	Respuesta global
	SG	Supervivencia global
	EP	Enfermedad progresiva
	SLP	Supervivencia libre de progresión
20	RP	Respuesta parcial
	C2S	Una dosis cada dos semanas
	C3S	Una dosis cada tres semanas
	QD	Una dosis al día
	RECIST	Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos
25	EE	Enfermedad estable
	VH	Región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina
	VK	Región variable de la cadena ligera kappa de inmunoglobulina

**I. DEFINICIONES**

30 Para que la invención se pueda entender más fácilmente, a continuación se definen de manera específica ciertos términos técnicos y científicos. A menos que se defina específicamente en otra parte en este documento, todos los demás términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el significado entendido habitualmente por alguien de experiencia habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

35 "Alrededor de", cuando se usa para modificar un parámetro definido numéricamente (p.ej., la dosis de un antagonista de PD-1 o inhibidor de VEGFR, o la longitud del tiempo de tratamiento con una terapia de combinación descrita en la presente memoria) significa que el parámetro puede variar como máximo un 10% por debajo o por encima del valor numérico indicado para ese parámetro. Por ejemplo, una dosis de alrededor de 5 mg/kg puede variar entre 4,5 mg/kg y 5,5 mg/kg.

40 Tal como se usa en la presente memoria, lo que incluye las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de palabras tales como "un", "uno/una", y "el/las" incluyen sus referencias plurales correspondientes, a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera.

"Administración" y "tratamiento", tal como se aplica a un animal, ser humano, sujeto experimental, célula, tejido,

5 órgano, o fluido biológico, se refiere al contacto de un compuesto farmacéutico exógeno, compuesto terapéutico, agente de diagnóstico, o composición con el animal, ser humano, sujeto, célula, tejido, órgano, o fluido biológico. El tratamiento de una célula abarca el contacto de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, en el que el fluido está en contacto con la célula. "Administración" y "tratamiento" significan además los tratamientos *in vitro* y *ex vivo*, p.ej., de una célula, con un reactivo, compuesto de diagnóstico, compuesto de unión, o con otra célula. El término "sujeto" incluye cualquier organismo, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero (p.ej., rata, ratón, perro, gato, conejo), y lo más preferiblemente un ser humano.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "anticuerpo" se refiere a cualquier forma de anticuerpo que exhibe la actividad biológica o de unión deseada. Así, se usa en el sentido más amplio, y cubre de manera específica, pero sin limitación, los anticuerpos monoclonales (que incluyen los anticuerpos monoclonales de longitud completa), anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (p.ej., anticuerpos biespecíficos), anticuerpos humanizados, anticuerpos completamente humanos, anticuerpos quiméricos y anticuerpos de dominio simple de camélidos. Los "anticuerpos originales" son anticuerpos obtenidos mediante la exposición de un sistema inmunitario a un antígeno antes de la modificación de los anticuerpos para un uso deseado, tal como la humanización de un anticuerpo para el uso como agente terapéutico en seres humanos.

15 En general, la unidad estructural básica de un anticuerpo comprende un tetrámero. Cada tetrámero incluye dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, y cada par tiene una cadena "ligera" (alrededor de 25 kDa) y una cadena "pesada" (alrededor de 50-70 kDa). La porción aminoterminal de cada cadena incluye una región variable de alrededor de 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsable del reconocimiento del antígeno. La porción carboxiterminal de la cadena pesada puede definir una región constante principalmente responsable de la función efectora. En general, las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. Además, las cadenas pesadas humanas se clasifican en general como mu, delta, gamma, alfa, o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respectivamente. En las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variables y constantes están unidas por una región "J" de alrededor de 12 o más aminoácidos, y la cadena pesada también incluye una región "D" de alrededor de 10 o más aminoácidos. Véase, en general, *Fundamental Immunology*, cap. 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989).

Las regiones variables de cada par de cadenas ligeras/pesadas forman el sitio de unión del anticuerpo. Así, en general, un anticuerpo intacto tiene dos sitios de unión. Excepto en los anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión, en general, son iguales.

20 En general, los dominios variables de las cadenas pesada y ligera comprenden tres regiones hipervariables, también denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDRs), que se localizan dentro de regiones estructurales relativamente conservadas (FR). Las CDRs se alinean normalmente mediante las regiones estructurales, lo que posibilita la unión a un epítipo específico. En general, desde el extremo N-terminal hasta el C-terminal, los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas comprenden FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de los aminoácidos a cada dominio, en general, está de acuerdo con las definiciones de *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5ª ed.; NIH Publ. N° 91-3242 (1991); Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917 o Chothia, *et al.*, (1989) *Nature* 342:878-883.

25 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "región hipervariable" se refiere a los residuos de aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable comprende residuos de aminoácidos de una "región determinante de la complementariedad" o "CDR" (es decir, CDRL1, CDRL2 y CDRL3 en el dominio variable de la cadena ligera y CDRH1, CDRH2 y CDRH3 en el dominio variable de la cadena pesada). Véase Kabat *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (que define las regiones CDR de un anticuerpo por la secuencia); véase también Chothia y Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (que define las regiones CDR de un anticuerpo por la estructura). Tal como se usa en la presente memoria, la expresión residuos "estructurales" o "FR" se refiere a los residuos de los dominios variables distintos de los residuos de las regiones hipervariables definidos en la presente memoria como residuos de CDR.

30 Tal como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otra manera, "fragmento de anticuerpo" o "fragmento de unión al antígeno" se refiere a los fragmentos de unión al antígeno de los anticuerpos, es decir, los fragmentos de anticuerpos que conservan la capacidad de unirse de manera específica al antígeno al que se une el anticuerpo de longitud completa, p.ej. fragmentos que conservan una o más regiones CDR. Los ejemplos de fragmentos de unión del anticuerpo incluyen, pero sin limitación, los fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos de cadena simple, p.ej., sc-Fv; nanocuerpos y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

35 Un anticuerpo que "se une de manera específica a" una proteína objetivo especificada es un anticuerpo que exhibe una unión preferente a ese objetivo en comparación con otras proteínas, pero esta especificidad no requiere una especificidad de unión absoluta. Un anticuerpo se considera "específico" hacia su objetivo establecido si su unión es determinante de la presencia de la proteína objetivo en una muestra, p.ej. sin producir resultados indeseados tales como falsos positivos. Los anticuerpos, o los fragmentos de unión de los mismos, útiles en la presente invención se

unirán a la proteína objetivo con una afinidad que es al menos dos veces mayor, preferiblemente al menos diez veces mayor, más preferiblemente al menos 20 veces mayor, y lo más preferiblemente al menos 100 veces mayor que la afinidad con proteínas que no son su objetivo. Tal como se usa en la presente memoria, se dice que un anticuerpo se une de manera específica a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos determinada, p.ej. la secuencia de aminoácidos de una PD-1 humana madura o una molécula PD-L1 humana, si se une a polipéptidos que comprenden esa secuencia pero no se une a proteínas que carecen de esa secuencia.

"Anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo en el que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en un anticuerpo obtenido de una especie particular (p.ej., ser humano) o que pertenece a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes en un anticuerpo obtenido de otra especie (p.ej., ratón) o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo, así como a los fragmentos de tales anticuerpos, con tal de que exhiban la actividad biológica deseada.

"Anticuerpo humano" se refiere a un anticuerpo que comprende solamente secuencias de proteínas inmunoglobulinas humanas. Un anticuerpo humano puede contener cadenas de carbohidratos murinas si se produce en un ratón, en una célula de ratón o en un hibridoma derivado de una célula de ratón. De forma similar, "anticuerpo de ratón" o "anticuerpo de rata" se refiere a un anticuerpo que comprende solamente secuencias de inmunoglobulinas de ratón o rata, respectivamente.

"Anticuerpo humanizado" se refiere a las formas de anticuerpos que contienen secuencias de anticuerpos no humanos (p.ej., murinos), así como de anticuerpos humanos. Tales anticuerpos contienen una secuencia mínima obtenida de una inmunoglobulina no humana. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de al menos uno, y en general dos, dominios variables, en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también comprenderá opcionalmente al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), en general la de una inmunoglobulina humana. El prefijo "hum", "hu" o "h" se añade a las denominaciones de clones de anticuerpos cuando es necesario distinguir los anticuerpos humanizados de los anticuerpos de roedor originales. Las formas humanizadas de los anticuerpos de roedor comprenderán en general las mismas secuencias de CDR de los anticuerpos de roedor originales, aunque se pueden incluir algunas sustituciones de aminoácidos para incrementar la afinidad, incrementar la estabilidad del anticuerpo humanizado, o por otras razones.

Los términos "cáncer", "canceroso", o "maligno" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza en general por un crecimiento celular incontrolado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, leucemia, blastoma, y sarcoma. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen el carcinoma de células escamosas, mieloma, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, glioma, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda (LMA), mieloma múltiple, cáncer (del tracto) gastrointestinal, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de hígado, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, condrosarcoma, neuroblastoma, cáncer pancreático, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello uterino, cáncer de cerebro, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon, y cáncer de cabeza y cuello. Otro ejemplo particular de cáncer incluye el carcinoma de células renales. Un ejemplo particular adicional de cáncer incluye el cáncer renal de células claras. Los cánceres que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen los caracterizados por la expresión elevada de una o ambas moléculas PD-L1 y PD-L2 en las muestras de tejido analizadas.

"Agente bioterapéutico" significa una molécula biológica, tal como un anticuerpo o proteína de fusión, que bloquea la señalización ligando / receptor en cualquier ruta biológica que apoye el mantenimiento y/o crecimiento del tumor o inhiba la respuesta inmunitaria anti-tumoral.

"CDR" o "CDRs", tal como se usan en la presente memoria, significan región(es) determinante(s) de la complementariedad de una región variable de inmunoglobulina, definidas mediante el uso del sistema de numeración de Kabat, a menos que se indique de otra manera.

Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Las clases de agentes quimioterápicos incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de quinasas, alcaloides vegetales tóxicos para el huso mitótico, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, fotosensibilizadores, anti-estrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs), anti-progesteronas, inhibidores de receptores de estrógenos (ERDs), antagonistas de receptores de estrógenos, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, anti-andrógenos, inhibidores de aromatasa, inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF, y oligonucleótidos inversos que inhiben la expresión de genes implicados en la proliferación celular anormal o el crecimiento tumoral. Los agentes quimioterápicos útiles en los métodos de tratamiento de la presente invención incluyen agentes citostáticos y/o citotóxicos.

"Chothia", tal como se usa en la presente memoria, significa un sistema de numeración de anticuerpos descrito en Al-Lazikani *et al.*, *JMB* 273:927-948 (1997).

"Variantes modificadas de manera conservativa" o "sustitución conservativa" se refiere a las sustituciones de aminoácidos de una proteína con otros aminoácidos que tienen características similares (p.ej. carga, tamaño de la cadena lateral, hidrofobicidad/hidrofilicidad, conformación y rigidez del esqueleto, etc.), de forma que se pueden hacer cambios con frecuencia sin alterar la actividad biológica u otra propiedad deseada de la proteína, tal como la afinidad y/o especificidad por el antígeno. Los expertos en esta técnica reconocen que, en general, las sustituciones de aminoácidos individuales en las regiones no esenciales de un polipéptido no alteran sustancialmente la actividad biológica (véase, p.ej., Watson *et al.* (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., pág. 224 (4ª Ed.)). Además, es menos probable que las sustituciones de aminoácidos estructuralmente o funcionalmente similares alteren la actividad biológica. Las sustituciones conservativas ejemplares se exponen en la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1. Sustituciones Conservativas Ejemplares de Aminoácidos

Residuo original	Sustitución conservativa
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

"Consiste básicamente en", y variaciones tales como "consisten básicamente en" o "que consisten básicamente en", tal como se usa a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, indican la inclusión de cualquier elemento o grupo de elementos enumerados, y la inclusión opcional de otros elementos, de naturaleza similar o diferente a los elementos enumerados, que no cambian significativamente las propiedades básicas o nuevas del régimen de dosis, el método, o la composición especificada. Como ejemplo no limitante, un antagonista de PD-1 que consiste básicamente en una secuencia de aminoácidos enumerada puede incluir además uno o más aminoácidos, lo que incluye sustituciones de uno o más residuos de aminoácidos, que no afectan significativamente a las propiedades del compuesto de unión.

"Anticuerpo monoclonal anti-PD-L de diagnóstico" significa un mAb que se une de manera específica a la forma madura del PD-L designado (PD-L1 o PDL2) que se expresa en la superficie de ciertas células de mamífero. Un PD-L maduro carece de la secuencia líder presecretora, también denominada péptido líder. Las expresiones "PD-L" y "PD-L maduro" se usan de manera intercambiable en la presente memoria, y se entenderá que significan la misma molécula, a menos que se indique de otra manera o que sea claramente evidente a partir del contexto.

Tal como se usa en la presente memoria, un mAb anti-PD-L1 humano de diagnóstico o un mAb anti-hPD-L1 se refiere a un anticuerpo monoclonal que se une de manera específica a PD-L1 humano maduro. Una molécula PD-L1

humana madura consiste en los aminoácidos 19-290 de la siguiente secuencia:

```
MRIFAVFIFMTYWHLNNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNI I
QFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKV
NAPYNKINQRILVVDVPTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTS SDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTS
TLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFR
LRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
```

(SEQ ID N°:25).

5 Los ejemplos específicos de mAbs anti-PD-L1 humano de diagnóstico útiles como mAbs de diagnóstico para la detección inmunohistoquímica (IHC) de la expresión de PD-L1 en cortes de tejido tumoral fijados en formalina e incrustados en parafina (FFPE) son el anticuerpo 20C3 y el anticuerpo 22C3, que se describen en el documento WO2014/100079. Otro mAb anti-PD-L1 humano que se ha informado que es útil para la detección IHC de la expresión de PD-L1 en cortes de tejido FFPE (Chen, B.J. *et al.*, *Clin Cancer Res* 19: 3462-3473 (2013)) es un mAb anti-PD-L1 humano de conejo disponible públicamente de Sino Biological, Inc. (Pekín, R.P. China; número de catálogo 10084-R015).

"Región estructural" o "FR", tal como se usan en la presente memoria, significan las regiones variables de la inmunoglobulina exceptuando las regiones CDR.

15 "Homología" se refiere a la similitud de secuencias entre dos secuencias polipeptídicas cuando están alineadas de manera óptima. Cuando una posición de las dos secuencias comparadas está ocupada por la misma subunidad de monómero de aminoácido, p.ej., si una posición de una CDR de la cadena ligera de dos Abs diferentes está ocupada por alanina, los dos Abs son homólogos en esa posición. El porcentaje de homología es el número de posiciones homólogas compartidas por las dos secuencias dividido por el número total de posiciones comparadas  $\times 100$ . Por ejemplo, si 8 de 10 de las posiciones de dos secuencias coinciden o son homólogas cuando las secuencias se alinean de manera óptima, las dos secuencias son un 80% homólogas. En general, se hace la comparación cuando las dos secuencias están alineadas para dar un porcentaje máximo de homología. Por ejemplo, la comparación se puede llevar a cabo mediante un algoritmo BLAST en el que los parámetros del algoritmo se seleccionan para proporcionar las mayores coincidencias entre las respectivas secuencias a lo largo de la longitud completa de las respectivas secuencias de referencia.

25 Las siguientes referencias se refieren a los algoritmos BLAST usados a menudo para el análisis de secuencias: ALGORITMOS BLAST: Altschul, S.F., *et al.*, (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Gish, W., *et al.*, (1993) *Nature Genet.* 3:266-272; Madden, T.L., *et al.*, (1996) *Meth. Enzymol.* 266:131-141; Altschul, S.F., *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402; Zhang, J., *et al.*, (1997) *Genome Res.* 7:649-656; Wootton, J.C., *et al.*, (1993) *Comput. Chem.* 17:149-163; Hancock, J.M. *et al.*, (1994) *Comput. Appl. Biosci.* 10:67-70; SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE ALINEACIONES: Dayhoff, M.O., *et al.*, "A model of evolutionary change in proteins." en *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, supl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), págs. 345-352, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC; Schwartz, R.M., *et al.*, "Matrices for detecting distant relationships." en *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, supl. 3". M.O. Dayhoff (ed.), págs. 353-358, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) *J. Mol. Biol.* 219:555-565; States, D.J., *et al.*, (1991) *Methods* 3:66-70; Henikoff, S., *et al.*, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919; Altschul, S.F., *et al.*, (1993) *J. Mol. Evol.* 36:290-300; ESTADÍSTICAS DE ALINEACIÓN: Karlin, S., *et al.*, (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268; Karlin, S., *et al.*, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877; Dembo, A., *et al.*, (1994) *Ann. Prob.* 22:2022-2039; y Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." en *Theoretical and Computational Methods in Genome Research* (S. Suhai, ed.), (1997) págs. 1-14, Plenum, Nueva York.

40 "Anticuerpo aislado" y "fragmento de anticuerpo aislado" se refiere al estado de purificación, y en tal contexto significa que la molécula mencionada no tiene sustancialmente otras moléculas biológicas tales como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, carbohidratos, u otro material tal como restos celulares y medios de cultivo. En general, el término "aislado" no pretende referirse a una ausencia completa de tal material o a una ausencia de agua, tampones, o sales, a menos que estén presentes en cantidades que interfieran sustancialmente con el uso experimental o terapéutico del compuesto de unión tal como se describe en la presente memoria.

45 "Kabat", tal como se usa en la presente memoria, significa un sistema de alineación y numeración de inmunoglobulinas desarrollado por Elvin A. Kabat ((1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.).

50 "Anticuerpo monoclonal" o "mAb" o "Mab", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, las moléculas de anticuerpo que constituyen la población son idénticas en secuencia de aminoácidos, excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. En contraste, las preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales) incluyen en

general una multitud de anticuerpos diferentes que tienen secuencias de aminoácidos diferentes en sus dominios variables, especialmente sus CDRs, que a menudo son específicos de epítomos diferentes. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo tal como se obtiene a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no se debe considerar que requiera la producción del anticuerpo mediante ningún método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales a usar de acuerdo con la presente invención se pueden producir mediante el método de hibridomas descrito por primera vez por Kohler *et al.* (1975) *Nature* 256: 495, o se pueden producir mediante métodos de ADN recombinante (véase, p.ej., la pat. de EE.UU. n° 4.816.567). Los "anticuerpos monoclonales" también se pueden aislar a partir de bibliotecas de anticuerpos en fagos mediante el uso de las técnicas descritas por Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628 y Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597, por ejemplo. Véase también Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731.

"Paciente" o "sujeto" se refiere a cualquier sujeto individual para el que se desea la terapia o que está participando en un ensayo clínico, estudio epidemiológico o que está siendo usado como control, lo que incluye seres humanos y pacientes veterinarios mamíferos tales como ganado vacuno, caballos, perros, y gatos.

"Antagonista de PD-1" significa cualquier compuesto químico o molécula biológica que bloquea la unión de PD-L1 expresado en una célula cancerosa al PD-1 expresado en una célula inmunitaria (célula T, célula B o célula NKT), y preferiblemente también bloquea la unión de PD-L2 expresado en una célula cancerosa al PD-1 expresado en una célula inmunitaria. Los nombres alternativos o sinónimos para PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279 y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc y CD273 para PD-L2. En cualquiera de los medicamentos y usos de la presente invención en los que se tratará a un individuo humano, el antagonista de PD-1 bloquea la unión de PD-L1 humano a PD-1 humano, y puede bloquear la unión tanto de PD-L1 como de PD-L2 humano a PD-1 humano. Las secuencias de aminoácidos de PD-1 humano se pueden hallar en la ubicación del NCBI n°: NP\_005009. Las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humanos se pueden hallar en las ubicaciones del NCBI n°s: NP\_054862 y NP\_079515, respectivamente.

Los antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los medicamentos y usos de la presente invención incluyen un anticuerpo monoclonal (mAb), o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une de manera específica a PD-1 o PD-L1, y preferiblemente se une de manera específica a PD-1 humano o PD-L1 humano. El mAb puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico, y puede incluir una región constante humana. La región constante humana se puede seleccionar del grupo que consiste en las regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y la región constante humana puede ser una región constante IgG1 o IgG4. El fragmento de unión al antígeno se puede seleccionar del grupo que consiste en los fragmentos Fab, Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, scFv y Fv.

Los ejemplos de mAbs que se unen a PD-1 humana, y útiles en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción, se describen en los documentos US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, y US8552154. El mAb anti-PD-1 humano útil como antagonista de PD-1 en los medicamentos y usos de la presente invención es MK-3475, un mAb IgG4 humanizado con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n° 2, páginas 161-162 (2013), y que comprende las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera mostradas en la Figura 6. Otros mAbs útiles para la presente descripción incluyen nivolumab (BMS-936558), un mAb IgG4 humano con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n° 1, páginas 68-69 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera mostradas en la Figura 7; los anticuerpos humanizados h409A11, h409A16 y h409A17, que se describen en el documento WO2008/156712, y AMP-514, que está desarrollando MedImmune.

Los ejemplos de mAbs que se unen a PD-L1 humano, y útiles en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción, se describen en los documentos WO2013/019906, WO2010/077634 A1 y US8383796. Los mAbs anti-PD-L1 humano específicos útiles como antagonistas de PD-1 en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C y un anticuerpo que comprende las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de SEQ ID N°:24 y SEQ ID N°:21, respectivamente, del documento WO2013/019906.

Otros antagonistas de PD-1 útiles en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción incluyen una inmunoadhesina que se une de manera específica a PD-1 o PD-L1, y preferiblemente se une de manera específica a PD-1 humano o PD-L1 humano, p.ej., una proteína de fusión que contiene la porción extracelular o de unión a PD-1 o PD-L2 fusionada a una región constante tal como una región Fc de una molécula de inmunoglobulina. Los ejemplos de moléculas de inmunoadhesión que se unen de manera específica a PD-1 se describen en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342. Las proteínas de fusión específicas útiles como antagonistas de PD-1 en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen AMP-224 (también conocido como B7-DCIg), que es una proteína de fusión PD-L2-FC y se une a PD-1 humano.

En ciertos ejemplos del método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende: (a) CDRs de la cadena ligera con SEQ ID N°s: 1, 2 y 3 y CDRs de la cadena pesada con SEQ ID N°s: 4, 5 y 6; o (b)

CDRs de la cadena ligera con SEQ ID N°s: 7, 8 y 9 y CDRs de la cadena pesada con SEQ ID N°s: 10, 11 y 12.

5 En otras realizaciones preferidas del método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une de manera específica a PD-1 humano y comprende (a) una región variable de la cadena pesada que comprende SEQ ID N°:13 o una variante de la misma, y (b) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N°:15 o una variante de la misma; SEQ ID N°:16 o una variante de la misma; y SEQ ID N°: 17 o una variante de la misma. Una variante de una secuencia de la región variable de la cadena pesada es idéntica a la secuencia de referencia excepto por tener hasta 17 sustituciones de aminoácidos conservativas en la región estructural (es decir, fuera de las CDRs), y tiene preferiblemente menos de diez, nueve, ocho, siete, seis o cinco sustituciones de aminoácidos conservativas en la región estructural. Una variante de una secuencia de la región variable de la cadena ligera es idéntica a la secuencia de referencia excepto por tener hasta cinco sustituciones de aminoácidos conservativas en la región estructural (es decir, fuera de las CDRs), y tiene preferiblemente menos de cuatro, tres o dos sustituciones de aminoácidos conservativas en la región estructural.

15 En otro ejemplo del método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal que se une de manera específica a PD-1 humano y comprende (a) una cadena pesada que comprende SEQ ID N°: 14 y (b) una cadena ligera que comprende SEQ ID N°:18, SEQ ID N°:19 o SEQ ID N°:20.

20 En otro ejemplo del método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal que se une de manera específica a PD-1 humano y comprende (a) una cadena pesada que comprende SEQ ID N°: 14 y (b) una cadena ligera que comprende SEQ ID N°:18.

La Tabla 2 siguiente proporciona una lista de las secuencias de aminoácidos de mAbs anti-PD-1 ejemplares para el uso en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción, y las secuencias se muestran en las Figuras 1-5.

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humana ejemplares	
A. Comprende CDRs de las cadenas ligera y pesada de hPD-1.08A del documento WO2008/156712	
CDRL1	SEQ ID N°:1
CDRL2	SEQ ID N°:2
CDRL3	SEQ ID N°:3
CDRH1	SEQ ID N°:4
CDRH2	SEQ ID N°:5
CDRH3	SEQ ID N°:6
B. Comprende CDRs de las cadenas ligera y pesada de hPD-1.09A del documento WO2008/156712	
CDRL1	SEQ ID N°:7
CDRL2	SEQ ID N°:8
CDRL3	SEQ ID N°:9
CDRH1	SEQ ID N°:10
CDRH2	SEQ ID N°:11
CDRH3	SEQ ID N°:12
C. Comprende la región variable de la cadena pesada de h109A maduro y una de las regiones variables de la cadena ligera de K09A maduro del documento WO2008/156712	
VR de la cadena pesada	SEQ ID N°:13
VR de la cadena ligera	SEQ ID N°:15 o SEQ ID N°:16 o SEQ ID N°:17
D. Comprende la cadena pesada de 409 maduro y una de las cadenas ligeras de K09A maduro del documento WO2008/156712	

Cadena pesada	SEQ ID N°:14
Cadena Ligera	SEQ ID N°:18 o SEQ ID N°:19 o SEQ ID N°:20

- La expresión de "PD-L1" o "PD-L2", tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier nivel detectable de expresión de la proteína PD-L designada en la superficie celular o del mRNA de PD-L designado dentro de una célula o tejido. La expresión de la proteína de PD-L se puede detectar con un anticuerpo de diagnóstico hacia PD-L en un ensayo IHC de un corte de tejido tumoral o mediante citometría de flujo. De manera alternativa, se puede detectar la expresión de la proteína PD-L en las células tumorales mediante formación de imágenes PET, con el uso de un agente de unión (p.ej., fragmento de anticuerpo, anticuerpo y similares) que se une de manera específica al objetivo de PD-L deseado, p.ej., PD-L1 o PD-L2. Las técnicas para detectar y medir la expresión del mRNA de PD-L incluyen la RT-PCR y la RT-PCR cuantitativa en tiempo real.
- Se han descrito varias aproximaciones para cuantificar la expresión de la proteína PD-L1 en ensayos IHC de cortes de tejido tumoral. Véase, p.ej., Thompson, R. H., et al., *PNAS* 101 (49): 17174-17179 (2004); Thompson, R. H. et al., *Cancer Res.* 66:3381-3385 (2006); Gadiot, J., et al., *Cancer* 117:2192-2201 (2011); Taube, J. M. et al., *Sci Transl Med* 4, 127ra37 (2012); y Toplian, S. L. et al., *New Eng. J Med.* 366 (26): 2443-2454 (2012).
- Una aproximación emplea un criterio de valoración binario simple de positivo o negativo para la expresión de PD-L1, y un resultado positivo se define desde el punto de vista del porcentaje de células tumorales que exhiben indicios histológicos de tinción de la membrana de la superficie celular. Un corte de tejido tumoral que se considera positivo para la expresión de PD-L1 tiene al menos un 1%, y preferiblemente un 5%, de células tumorales totales.
- En otra aproximación, la expresión de PD-L1 en el corte de tejido tumoral se cuantifica en las células tumorales y en las células inmunitarias infiltrantes, que comprenden de manera predominante linfocitos. El porcentaje de células tumorales y de células inmunitarias infiltrantes que exhiben una tinción de membrana se cuantifica por separado como < 5%, 5 al 9%, y después en incrementos del 10% hasta el 100%. Para las células tumorales, la expresión de PD-L1 se considera negativa si la puntuación es < 5% y positiva si la puntuación es ≥ 5%. La expresión de PD-L1 en el infiltrado inmunitario se informa como una medida semicuantitativa denominada puntuación de inflamación ajustada (PIA), que se determina multiplicando el porcentaje de células con tinción de membrana por la intensidad del infiltrado, que se gradúa como nula (0), leve (puntuación de 1, linfocitos escasos), moderada (puntuación de 2, infiltración focal del tumor con agregados linfohistiocitarios), o grave (puntuación de 3, infiltración difusa). Un corte de tejido tumoral se considera positivo para la expresión de PD-L1 de los infiltrados inmunitarios si la PIA es ≥ 5.
- El nivel de expresión de mRNA de PD-L se puede comparar con los niveles de expresión de mRNA de uno o más genes de referencia que se usan con frecuencia en la RT-PCR cuantitativa, tal como ubiquitina C.
- En ciertas realizaciones, se determina que un nivel de expresión de PD-L1 (proteína y/o mRNA) en las células malignas y/o en las células inmunitarias infiltrantes en un tumor está "sobrexpresado" o "elevado" basándose en la comparación con el nivel de expresión de PD-L1 (proteína y/o mRNA) en un control adecuado. Por ejemplo, un nivel de expresión de proteína o mRNA de PD-L1 de control puede ser el nivel cuantificado en células no cancerosas del mismo tipo o en un corte de un tejido normal coincidente. En ciertas realizaciones preferidas, se determina que la expresión de PD-L1 en una muestra tumoral está elevada si la proteína PD-L1 (y/o el mRNA de PD-L1) de la muestra es al menos un 10%, 20%, o 30% mayor que en el control.
- "Criterios de Respuesta RECIST 1.1", tal como se usa en la presente memoria, significa las definiciones expuestas en Eisenhauer et al., E.A. et al., *Eur. J Cancer* 45:228-247 (2009) para lesiones diana o lesiones no diana, según sea adecuado basándose en el contexto en el que se mide la respuesta.
- "Respuesta sostenida" significa un efecto terapéutico sostenido tras el cese del tratamiento con un agente terapéutico, o una terapia de combinación descrita en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la respuesta sostenida tiene una duración que es al menos igual que la duración del tratamiento, o al menos 1,5, 2,0, 2,5 o 3 veces más larga que la duración del tratamiento.
- "Corte de tejido" se refiere a una única parte o pieza de una muestra de tejido, p.ej., una lámina fina de tejido cortada de una muestra de un tejido normal o de un tumor.
- "Tratar" o "tratamiento" de un cáncer, tal como se usa en la presente memoria, significa administrar una terapia de combinación de un antagonista de PD-1 y un inhibidor de VEGFR a un sujeto que tiene un cáncer, o al que se le ha diagnosticado un cáncer, para conseguir al menos un efecto terapéutico positivo, tal como, por ejemplo, un número reducido de células cancerosas, un tamaño tumoral reducido, una tasa reducida de infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos, o una tasa reducida de metástasis tumoral o crecimiento tumoral. Los efectos terapéuticos positivos en el cáncer se pueden medir de varias maneras (Véase W. A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S (2009)). Por ejemplo, con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral, según las normas del NCI, un T/C ≤42% es el nivel mínimo de actividad anti-tumoral. Un T/C < 10% se considera un nivel elevado de actividad anti-tumoral, siendo T/C (%) = volumen tumoral mediano con tratamiento/volumen tumoral mediano del control × 100. En

ciertas realizaciones, el tratamiento conseguido mediante una combinación de la invención es cualquiera de RP, RC, RG, SLP, SLE y SG. SLP, también denominado "tiempo hasta la progresión tumoral", indica el tiempo durante y tras el tratamiento en el que el cáncer no crece, e incluye la cantidad de tiempo que los pacientes han experimentado una RC o RP, así como la cantidad de tiempo que los pacientes han experimentado una EE. SLE se refiere al tiempo durante y tras el tratamiento que el paciente sigue estando libre de enfermedad. SG se refiere a una prolongación de la esperanza de vida en comparación con los individuos o pacientes sin tratamiento. En ciertas realizaciones preferidas, la respuesta a una combinación de la invención es cualquiera de RP, RC, SLP, SLE, RG o SG que se estudia mediante el uso de los criterios de respuesta RECIST 1.1. El régimen de tratamiento para una combinación de la invención que es eficaz para tratar a un paciente de cáncer puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, y el peso del paciente, y la capacidad de la terapia de generar una respuesta antineoplásica en el sujeto. Aunque una realización de cualquiera de los aspectos de la invención puede no ser eficaz para alcanzar un efecto terapéutico positivo en todos los sujetos, debería alcanzarlo en un número estadísticamente significativo de sujetos, tal como se determina mediante cualquier prueba estadística conocida en la técnica, tal como la prueba t de Student, prueba  $\chi^2$ , prueba U de Mann y Whitney, prueba de Kruskal-Wallis (prueba H), prueba de Jonckheere-Terpstra y prueba de Wilcoxon.

Las expresiones "régimen de tratamiento", "protocolo de dosificación" y "régimen de dosificación" se usan de manera intercambiable para referirse a la dosis y el momento de administración de cada agente terapéutico de una combinación de la invención.

"Tumor", tal como se aplica a un sujeto al que se le ha diagnosticado un cáncer, o que se sospecha que lo tiene, se refiere a una masa de tejido o neoplasia maligna o potencialmente maligna de cualquier tamaño, e incluye los tumores primarios y las neoplasias secundarias. Un tumor sólido es un crecimiento anormal o masa de tejido que normalmente no contiene quistes ni zonas de líquido. Los diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman. Los ejemplos de tumores sólidos son los sarcomas, carcinomas, y linfomas. Las leucemias (cánceres de la sangre) en general no forman tumores sólidos (Instituto Nacional del Cáncer, Diccionario de Términos del Cáncer).

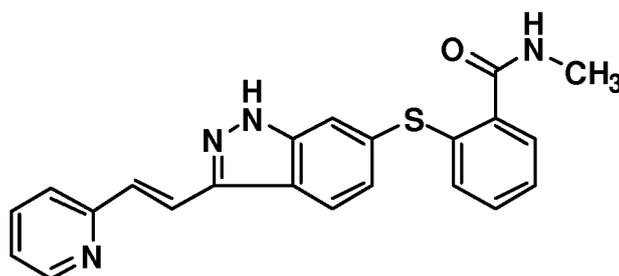
"Masa tumoral", también denominada "carga tumoral", se refiere a la cantidad total de material tumoral distribuido en el cuerpo. La masa tumoral se refiere al número total de células cancerosas o al tamaño total de el/los tumor(es), en todo el cuerpo, lo que incluye los nódulos linfáticos y la médula ósea. La masa tumoral se puede determinar mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica, tales como, p.ej., midiendo las dimensiones de el/los tumor(es) tras la extracción del sujeto, p.ej., mediante el uso de un calibre, o mientras está(n) en el cuerpo mediante el uso de técnicas de formación de imágenes, p.ej., ultrasonidos, gammagrafía ósea, tomografía computerizada (TC) o barrido con formación de imágenes por resonancia magnética (IRM).

La expresión "tamaño del tumor" se refiere al tamaño total del tumor que se puede medir como la longitud y anchura de un tumor. El tamaño del tumor se puede determinar mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica, tales como, p.ej., midiendo las dimensiones de el/los tumor(es) tras la extracción del sujeto, p.ej., mediante el uso de un calibre, o mientras está en el cuerpo mediante el uso de técnicas de formación de imágenes, p.ej., gammagrafía ósea, ultrasonidos, TC o barrido con IRM.

Las "regiones variables" o "región V", tal como se usan en la presente memoria, significan el segmento de las cadenas de IgG que tiene una secuencia variable entre los diferentes anticuerpos. Se prolonga hasta el residuo 109 de Kabat de la cadena ligera y el 113 de la cadena pesada.

"Inhibidor de VEGFR" significa un inhibidor de molécula pequeña del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un anticuerpo monoclonal hacia el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En ciertos casos, un "inhibidor de VEGFR" significa un inhibidor de molécula pequeña del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los inhibidores de VEGFR específicos útiles como inhibidor de VEGFR en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente invención incluyen axitinib, sunitinib, sorafenib, tivozanib, y bevacizumab. Los inhibidores de VEGFR específicos útiles como inhibidor de VEGFR en el método de tratamiento, los medicamentos y los usos de la presente descripción incluyen axitinib, sunitinib, sorafenib, y tivozanib.

En un aspecto de la invención, el inhibidor de VEGFR es el compuesto *N*-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1*H*-indazol-6-il-sulfanil]-benzamida o 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol, de la siguiente estructura:



que se conoce como axitinib o AG-013736.

Axitinib es un inhibidor potente y selectivo de los receptores 1, 2 y 3 de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral, y la progresión metastásica del cáncer. Se ha demostrado que axitinib inhibe intensamente la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales mediada por VEGF (Hu-Lowe, D.D., *et al.*, *Clin Cancer Res* 14: 7272-7283 (2008); Solowiej, S., *et al.*, *Biochemistry* 48: 7019-31 (2009)). En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos, o se han llevado a cabo, para estudiar el uso de axitinib para el tratamiento de diversos cánceres, que incluyen el cáncer de hígado, melanoma, mesotelioma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, sarcomas de tejidos blandos y tumores sólidos. Se ha aprobado Inlyta® (axitinib) en los Estados Unidos, Europa, Japón y otras jurisdicciones para el tratamiento del carcinoma de células renales.

Axitinib, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la patente de EE.UU. n° 6.534.524. Los métodos de producción de axitinib se describen en las patentes de EE.UU. n°s 6.884.890 y 7.232.910, en las publicaciones de EE.UU. n°s 2006-0091067 y 2007-0203196 y en la publicación internacional n° WO 2006/048745. Las formas farmacéuticas de axitinib se describen en la publicación de EE.UU. n° 2004-0224988. Las formas polimórficas y las composiciones farmacéuticas de axitinib también se describen en la patente de EE.UU. n° 8.791.140 y en las publicaciones de EE.UU. n°s 2006-0094763, 2008-0274192, y 2014-0248347. Los usos de axitinib, que incluyen el uso como un agente individual o en un tratamiento de combinación, se describen en la patente de EE.UU. n° 7.141.581 y en la publicación de EE.UU. n° 2014-0288125.

Se entiende que axitinib incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de otra manera. Axitinib es de naturaleza básica, y es capaz de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. El término "sal(es)", como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de axitinib se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar axitinib con una cantidad de ácido, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita, o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido ejemplares de axitinib incluyen los acetatos, ascorbatos, benzoatos, benzenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidrocloreos, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), y similares. Además, los ácidos que se consideran adecuados en general para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se discuten, por ejemplo, en S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página de Internet).

Se pretende que la totalidad de dichas sales de ácido sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de axitinib, tal como se usa en la presente invención, y todas las sales de ácido se consideran equivalentes a las formas libres del compuesto correspondiente para los fines de la invención.

También se contemplan los profármacos de axitinib para el uso en los métodos, los medicamentos y los usos de la presente descripción. El término "profármaco", tal como se emplea en la presente memoria, indica un compuesto que es un precursor de un fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir axitinib o una sal del mismo. Se proporciona una discusión sobre profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press.

## II. MÉTODOS, USOS Y MEDICAMENTOS

En un aspecto de la invención, la invención proporciona un medicamento que comprende un antagonista de una proteína de muerte programada 1 (PD-1) para el uso en combinación con un inhibidor de VEGFR para el tratamiento de un cáncer en un individuo, en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden SEQ ID

Nº:21 y SEQ ID Nº:22, respectivamente, y además en el que el inhibidor de VEGFR es *N*-metil-2-[3-((*E*)-2-piridin-2-il-vinil)-1*H*-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otro aspecto de la invención, la invención proporciona un medicamento que comprende un inhibidor de VEGFR para el uso en combinación con un antagonista de una proteína de muerte programada 1 (PD-1) para el tratamiento de un cáncer en un individuo, en el que el inhibidor de VEGFR es *N*-metil-2-[3-((*E*)-2-piridin-2-il-vinil)-1*H*-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y además en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden SEQ ID Nº:21 y SEQ ID Nº:22.

Los medicamentos de la invención pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico adicional puede ser, p.ej., un agente quimioterápico distinto de un inhibidor de VEGFR, un agente bioterapéutico (que incluye, pero sin limitación, anticuerpos hacia VEGF, EGFR, Her2/neu, otros receptores de factores de crecimiento, CD20, CD40, CD-40L, CTLA-4, OX-40, 4-1BB, e ICOS), un agente inmunógeno (por ejemplo, células cancerosas atenuadas, antígenos tumorales, células presentadoras de antígenos tales como células dendríticas tratadas con antígenos o ácidos nucleicos obtenidos de un tumor, citocinas estimulantes inmunitarias (por ejemplo, IL-2, IFN $\alpha$ 2, GM-CSF), y células transfectadas con genes que codifican citocinas estimulantes inmunitarias tales como, pero sin limitación, GM-CSF).

Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (que incluye el análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluye sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (especialmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (que incluye los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de tipo enedina (p.ej. caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma11 y caliqueamicina phil1, véase, p.ej., Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994); dinemicina, que incluye dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteínas de tipo enedina), aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona; agentes anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; un agente de reposición de ácido fólico, tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elformitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglucida; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclortrietilamina; tricotecenos (en especial toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p.ej. paclitaxel y doxetaxel; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; y las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores, tales como anti-estrógenos y moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERMs), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol, exemestano, formestano, fadrozol, vorozol, letrozol, y anastrozol; y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; y las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Cada agente terapéutico de una terapia de combinación de la invención se puede administrar solo o en un

medicamento (también denominado en la presente memoria composición farmacéutica) que comprende el agente terapéutico y uno o más vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables, según la práctica farmacéutica habitual.

5 Cada agente terapéutico de una terapia de combinación de la invención se puede administrar de manera simultánea (es decir, en el mismo medicamento), concurrente (es decir, en medicamentos diferentes administrados uno tras otro en cualquier orden) o secuencial en cualquier orden. La administración secuencial es especialmente útil cuando los agentes terapéuticos de la terapia de combinación están en formas farmacéuticas diferentes (un agente es un comprimido o cápsula y otro agente es un líquido estéril) y/o se administran en diferentes calendarios de dosificación, p.ej., un agente quimioterápico que se administra al menos diariamente y un agente bioterapéutico que se administra con menos frecuencia, tal como una vez a la semana, una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de VEGFR se administrará antes de la administración del antagonista de PD-1, mientras en otras realizaciones, el inhibidor de VEGFR se administrará tras la administración del antagonista de PD-1.

15 En ciertas realizaciones, uno de los agentes terapéuticos de la terapia de combinación se administrará mediante el uso del mismo régimen de dosificación (dosis, frecuencia y duración del tratamiento) que se emplea en general cuando el agente se usa en forma de monoterapia para el tratamiento del mismo cáncer. En otras realizaciones, el paciente recibirá una cantidad total inferior de al menos uno de los agentes terapéuticos de la terapia de combinación que cuando el agente se usa en forma de monoterapia, p.ej., dosis más pequeñas, dosis menos frecuentes, y/o una duración de tratamiento más corta.

Cada agente terapéutico de molécula pequeña de una terapia de combinación de la invención se puede administrar de manera oral o parenteral, que incluye las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal, tópica, y transdérmica.

25 La combinación de medicamentos de la invención se puede usar antes o después de la cirugía para eliminar un tumor, y se puede usar antes, durante o después de la radioterapia.

En ciertas realizaciones, se administrará una combinación de medicamentos de la invención a un paciente que no se ha tratado previamente con un agente bioterapéutico o quimioterápico, es decir, no se ha expuesto a un tratamiento previo. En otras realizaciones, la combinación de medicamentos se administrará a un paciente que no pudo alcanzar una respuesta sostenida después de una terapia anterior con un agente bioterapéutico o quimioterápico, es decir, se ha expuesto a un tratamiento previo.

35 La combinación de medicamentos de la invención se usa en general para tratar un tumor que es lo suficientemente grande para poder hallarlo mediante palpación o mediante métodos de formación de imágenes muy conocidos en la técnica, tales como IRM, ultrasonidos, o barrido TAC. En ciertas realizaciones preferidas, se usa una terapia de combinación de la invención para tratar un tumor en una etapa avanzada que tiene unas dimensiones de al menos alrededor de 200 mm<sup>3</sup>, 300 mm<sup>3</sup>, 400 mm<sup>3</sup>, 500 mm<sup>3</sup>, 750 mm<sup>3</sup>, o hasta 1000 mm<sup>3</sup>.

40 La combinación de medicamentos de la invención se administra preferiblemente a un paciente humano que tiene un cáncer que es positivo para la expresión de PD-L1. En ciertas realizaciones preferidas, la expresión de PD-L1 se detecta mediante el uso de un anticuerpo anti-PD-L1 humano de diagnóstico, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en un ensayo IHC en un corte de tejido FFPE o congelado de una muestra de tumor extraída del paciente. En general, el médico del paciente solicitaría un ensayo de diagnóstico para determinar la expresión de PD-L1 en una muestra de tejido tumoral extraída del paciente antes del inicio del tratamiento con el antagonista de PD-1 y el inhibidor de VEGFR, pero se prevé que el médico pueda solicitar los primeros o posteriores análisis en cualquier momento tras el inicio del tratamiento, tal como, por ejemplo, tras la finalización de un ciclo de tratamiento.

45 La selección de un régimen de dosificación (también denominado en la presente memoria régimen de administración) para una combinación de medicamentos de la invención depende de varios factores, que incluyen la tasa de recambio en el suero o el tejido de la entidad, el nivel de los síntomas, la inmunogenicidad de la entidad, y la accesibilidad de las células, el tejido o el órgano objetivo en el individuo que se está tratando. Preferiblemente, un régimen de dosificación maximiza la cantidad de cada agente terapéutico administrado al paciente de manera coherente con un nivel aceptable de efectos secundarios. Por lo tanto, la cantidad de dosis y la frecuencia de la dosificación de cada agente bioterapéutico y quimioterápico de la combinación depende en parte del agente terapéutico particular, la gravedad del cáncer a tratar, y las características del paciente. Se dispone de orientación para seleccionar las dosis adecuadas de anticuerpos, citocinas, y moléculas pequeñas. Véase, p.ej., Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, R.U.; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, Nueva York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, Nueva York, NY; Baert *et al.* (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom *et al.* (1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon *et al.* (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz *et al.* (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh *et al.* (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky *et al.* (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57<sup>a</sup>

Ed); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57ª edición (Noviembre de 2002). La determinación del régimen de dosificación adecuado la puede hacer el médico, p.ej., mediante el uso de parámetros o factores que se sabe o que se sospecha en la técnica que afectan al tratamiento o que se predice que afectan al tratamiento, y dependerá, por ejemplo, de la historia clínica del paciente (p.ej., la terapia previa), el tipo y la etapa del cáncer a tratar y los biomarcadores de respuesta a uno o más de los agentes terapéuticos de la combinación de medicamentos.

Los agentes bioterapéuticos de una combinación de medicamentos de la invención se pueden administrar mediante infusión continua, o mediante dosis a intervalos, p.ej., cada día, cada dos días, tres veces a la semana, o una vez a la semana, cada dos semanas, cada tres semanas, una vez al mes, bimensualmente, etc. Una dosis semanal total es en general de al menos 0,05 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 10 µg/kg, 100 µg/kg, 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg de peso corporal o más. Véase, p.ej., Yang *et al.* (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold *et al.* (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu *et al.* (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji *et al.* (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144.

En ciertas realizaciones que emplean el mAb anti-PD-1 humano como antagonista de PD-1 en la combinación de medicamentos, el régimen de dosificación comprenderá administrar el mAb anti-PD-1 humano a una dosis de 1, 2, 3, 5 o 10 mg/kg a intervalos de alrededor de 14 días ( $\pm$  2 días) o alrededor de 21 días ( $\pm$  2 días) o alrededor de 30 días ( $\pm$  2 días) a lo largo del curso de tratamiento.

En otras realizaciones que emplean el mAb anti-PD-1 humano como antagonista de PD-1 en la combinación de medicamentos, el régimen de dosificación comprenderá administrar el mAb anti-PD-1 humano a una dosis de alrededor de 0,005 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, con aumento de la dosis intra-paciente. En otras realizaciones de dosis crecientes, el intervalo entre dosis se acortará progresivamente, p.ej., alrededor de 30 días ( $\pm$  2 días) entre la primera y segunda dosis, alrededor de 14 días ( $\pm$  2 días) entre la segunda y tercera dosis. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosificación será de alrededor de 14 días ( $\pm$  2 días) para las dosis posteriores a la segunda dosis.

En ciertas realizaciones, se administrará a un sujeto una infusión intravenosa (IV) de un medicamento que comprenderá cualquiera de los antagonistas de PD-1 reivindicados en la presente memoria.

En un ejemplo de la descripción, el antagonista de PD-1 de la terapia de combinación es nivolumab, que se administrará de manera intravenosa a una dosis seleccionada del grupo que consiste en: 1 mg/kg C2S, 2 mg/kg C2S, 3 mg/kg C2S, 5 mg/kg C2S, 10 mg C2S, 1 mg/kg C3S, 2 mg/kg C3S, 3 mg/kg C3S, 5 mg/kg C3S, y 10 mg C3S.

En la invención, el antagonista de PD-1 de la combinación de medicamentos es MK-3475, que se administrará en un medicamento líquido a una dosis seleccionada del grupo que consiste en 1 mg/kg C2S, 2 mg/kg C2S, 3 mg/kg C2S, 5 mg/kg C2S, 10 mg C2S, 1 mg/kg C3S, 2 mg/kg C3S, 3 mg/kg C3S, 5 mg/kg C3S, 10 mg C3S y los equivalentes de dosis fijas de cualquiera de estas dosis, es decir, tal como 200 mg C3S. En ciertas realizaciones especialmente preferidas, se administrará MK-3475 como medicamento líquido que comprende 25 mg/ml de MK-3475, 7% (p/v) de sacarosa, 0,02% (p/v) de polisorbato 80 en tampón histidina 10 mM de pH 5,5, y la dosis seleccionada del medicamento se administra mediante infusión IV a lo largo de un periodo de tiempo de alrededor de 30 minutos.

La dosis óptima para MK-3475 en combinación con axitinib se puede identificar mediante el aumento de la dosis de uno de estos agentes o de ambos. En una realización, se administrará axitinib a 5 mg BID y se administrará MK-3475 a una dosis inicial de 2 mg/kg C2S, y si el paciente tolera esta combinación de dosis, se incrementará la dosis de MK-3475 hasta una dosis de 10 mg/kg C2S, pero si el paciente no tolera la combinación de dosis inicial, la dosis de MK-3475 se reduce a 1 mg/kg C2S.

En otra realización, se administrará axitinib a 5 mg BID y se administrará MK-3475 a una dosis inicial de 2 mg/kg C3S, y si el paciente no tolera esta combinación de dosis inicial, la dosis de MK-3475 se reducirá a 1 mg/kg C3S.

En otra realización, se administrará axitinib a 5 mg BID y se administrará MK-3475 a una dosis inicial de 2 mg/kg C3S, y si el paciente no tolera esta combinación de dosis, la dosis de axitinib se reducirá a 3 mg BID.

En una realización, se administrarán 5 mg de axitinib con o sin alimentos BID, y se administrará cada dosis con una separación de alrededor de 12 horas. En el día de la administración de MK-3475, se puede proporcionar axitinib antes o después de la administración de MK-3475.

En ciertas realizaciones, se tratará al paciente con un periodo de inicio de 7 días con un único agente axitinib directamente antes de la administración de la combinación de MK-3475 y axitinib.

En ciertas realizaciones, un ciclo de tratamiento comienza con el primer día de tratamiento de combinación, y dura 2 semanas. En tales realizaciones, la combinación de medicamentos se administrará preferiblemente durante al menos 12 semanas (6 ciclos de tratamiento), más preferiblemente al menos 24 semanas, e incluso más preferiblemente al menos 2 semanas después de que el paciente alcance una RC.

En ciertas realizaciones preferidas, se incrementará la dosis de axitinib después de 6 ciclos si el paciente tolera axitinib sin eventos adversos relacionados con el fármaco de grado >2 durante 2 semanas consecutivas. La dosis de axitinib se puede incrementar en 2 mg BID cada ciclo hasta una dosis máxima de 10 mg BID.

5 En ciertas realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento con la combinación de medicamentos de la invención si al paciente se le ha diagnosticado CCR avanzado con un subtipo predominante de células claras, y se ha extirpado el tumor primario. Preferiblemente, el paciente no ha recibido una terapia sistémica anterior para el CCR avanzado.

10 La presente invención proporciona además un medicamento que comprende un antagonista de PD-1 como se describió anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el antagonista de PD-1 es un agente bioterapéutico, p.ej., un mAb, se puede producir el antagonista en células CHO mediante el uso de técnicas convencionales de cultivo celular y de recuperación/purificación.

15 Se puede proporcionar un medicamento que comprende un anticuerpo anti-PD-1 como antagonista de PD-1 en forma de una formulación líquida, o se puede preparar reconstituyendo un polvo liofilizado con agua estéril para inyección antes del uso. El documento WO 2012/135408 describe la preparación de medicamentos líquidos y liofilizados que comprenden MK-3475 que son adecuados para el uso en la presente invención. En ciertas realizaciones preferidas, se proporciona un medicamento que comprende MK-3475 en un vial de vidrio que contiene alrededor de 50 mg de MK-3475.

La presente invención proporciona además un medicamento que comprende axitinib y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Los medicamentos de anti-PD-1 e inhibidor de VEGFR descritos en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de un kit que comprende un primer recipiente y un segundo recipiente, y un prospecto de envase. El primer recipiente contiene al menos una dosis de un medicamento que comprende un antagonista anti-PD-1, el segundo recipiente contiene al menos una dosis de un medicamento que comprende un inhibidor de VEGFR, y el prospecto de envase, o etiqueta, que comprende instrucciones para el tratamiento de un paciente de cáncer mediante el uso de los medicamentos. El primer y segundo recipientes pueden tener la misma o diferentes formas (p.ej., viales, jeringas y botellas) y/o materiales (p.ej., plástico o vidrio). El kit puede comprender además otros materiales que pueden ser útiles para administrar los medicamentos, tales como diluyentes, filtros, bolsas y tubos IV, agujas y jeringas. En ciertas realizaciones preferidas del kit, el antagonista anti-PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 y las instrucciones indican que los medicamentos se destinan al uso en el tratamiento de un paciente que tiene un cáncer que es positivo para la expresión de PD-L1 en un ensayo IHC.

## MÉTODOS GENERALES

35 Los métodos habituales de biología molecular se describen en Sambrook, Fritsch y Maniatis (1982 & 1989 2ª Edición, 2001 3ª Edición) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook y Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA). También aparecen métodos habituales en Ausbel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, NY, que describe la clonación en células bacterianas y la mutagénesis del ADN (Vol. 1), la clonación en células de mamífero y levaduras (Vol. 2), glucoconjugados y expresión de proteínas (Vol. 3), y bioinformática (Vol. 4).

40 Se describen métodos para la purificación de proteínas, que incluyen la inmunoprecipitación, cromatografía, electroforesis, centrifugación, y cristalización (Coligan, *et al.* (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York). Se describe el análisis químico, la modificación química, la modificación postraducciona, la producción de proteínas de fusión, la glicosilación de proteínas (véase, p.ej., Coligan, *et al.* (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York; Ausubel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, págs. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; págs. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., págs. 384-391). Se describe la producción, purificación, y fragmentación de anticuerpos policlonales y monoclonales (Coligan, *et al.* (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York; Harlow y Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow y Lane, anteriormente mencionados). Hay disponibles técnicas habituales para la caracterización de las interacciones ligando/receptor (véase, p.ej., Coligan, *et al.* (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 4, John Wiley, Inc., Nueva York).

55 Se pueden preparar anticuerpos monoclonales, policlonales, y humanizados (véase, p.ej., Sheperd y Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, Nueva York, NY; Kontermann y Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, Nueva York; Harlow y Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, págs. 139-243; Carpenter, *et al.* (2000) *J. Immunol.* 165:6205; He, *et al.* (1998) *J. Immunol.* 160:1029; Tang *et al.* (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378; Baca *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684; Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342:877-883; Foote y Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499;

Pat. de EE.UU. Nº 6.329.511).

Una alternativa a la humanización es el uso de bibliotecas de anticuerpos humanos expresados en fagos o bibliotecas de anticuerpos humanos en ratones transgénicos (Vaughan *et al.* (1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839; Mendez *et al.* (1997) *Nature Genetics* 15:146-156; Hoogenboom y Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377; Barbas *et al.* (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York; Kay *et al.* (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin *et al.* (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399).

La purificación de antígenos no es necesaria para la generación de anticuerpos. Los animales se pueden inmunizar con células que albergan el antígeno de interés. Después se pueden aislar los esplenocitos de los animales inmunizados, y los esplenocitos se pueden fusionar con una línea celular de mieloma para producir un hibridoma (véase, p.ej., Meyaard *et al.* (1997) *Immunity* 7:283-290; Wright *et al.* (2000) *Immunity* 13:233-242; Preston *et al.*, anteriormente mencionado; Kaithamana *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164).

Los anticuerpos se pueden conjugar, p.ej., a moléculas farmacológicas pequeñas, enzimas, liposomas, polietilén glicol (PEG). Los anticuerpos son útiles para un kit terapéutico, diagnóstico, u otros fines, e incluyen anticuerpos acoplados, p.ej., a colorantes, radioisótopos, enzimas, o metales, p.ej., oro coloidal (véase, p.ej., Le Doussal *et al.* (1991) *J. Immunol.* 146:169-175; Gibellini *et al.* (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898; Hsing y Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811; Everts *et al.* (2002) *J. Immunol.* 168:883-889).

Hay disponibles métodos de citometría de flujo, que incluyen la clasificación de células activada por fluorescencia (FACS), (véase, p.ej., Owens, *et al.* (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2ª ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ). Hay disponibles reactivos fluorescentes adecuados para modificar ácidos nucleicos, que incluyen cebadores y sondas de ácido nucleico, polipéptidos, y anticuerpos, para el uso, p.ej., como reactivos de diagnóstico (Molecular Probes (2003) *Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO).

Se describen métodos habituales de histología del sistema inmunitario (véase, p.ej., Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, Nueva York, NY; Hiatt, *et al.* (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, y Wilkins, Phila, PA; Louis, *et al.* (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, Nueva York, NY).

Hay disponibles paquetes informáticos y bases de datos para determinar, p.ej., los fragmentos antigénicos, las secuencias líder, el plegamiento de proteínas, los dominios funcionales, los sitios de glicosilación, y las alineaciones de secuencias (véase, p.ej., GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742; Menne, *et al.* (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742; Wren, *et al.* (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690).

Ejemplo 1: Tratamiento de Pacientes con Carcinoma de Células Renales con una Combinación de Axitinib y MK-3475

Este estudio determinará la eficacia de una combinación de axitinib y MK-3475 en pacientes humanos con CCR. Los pacientes se tratarán con axitinib a 5 mg o 3 mg BID y con MK-3475 a 1 mg/kg o 2 mg/kg cada tres semanas mediante infusión intravenosa durante un periodo de 18 meses.

La Tabla 3 proporciona información de dosificación ejemplar para la combinación de axitinib y MK-3475.

Nivel de dosis	MK-3475	Axitinib
1 (Nivel de Dosis Inicial)	2 mg/kg IV c3sem	5 mg BID
-1a	1 mg/kg IV c3sem	5 mg BID
-1b	2 mg/kg IV c3sem	3 mg BID

BID: dos veces al día; c3sem: cada 3 semanas.

Se espera que la combinación de axitinib y MK-3475 sea más eficaz que cada tratamiento por sí solo según al menos una de las siguientes medidas del resultado:

Duración de la Respuesta (DR) [Marco Temporal: 18 meses] - Tiempo en semanas desde la primera documentación de respuesta objetiva al tumor hasta la progresión objetiva del tumor o muerte debida a cualquier cáncer. La duración de la respuesta del tumor se calculará como (la fecha de la primera documentación de progresión objetiva del tumor o muerte debida a cáncer menos la fecha de la primera RC o RP que se confirmará posteriormente más 1) dividido por 7. La DR se calculará para el subgrupo de participantes con una respuesta objetiva del tumor

confirmada.

5 Porcentaje de Participantes Con Respuesta Objetiva [Marco Temporal: 18 meses] - Porcentaje de participantes con una evaluación basada en la RG de la remisión completa (RC) confirmada o remisión parcial (RP) confirmada según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). La remisión confirmada es aquella con biopsia repetida de médula ósea que muestra menos de un 5 por ciento (%) de mieloblastos con una maduración normal de todas las líneas celulares y valores absolutos de sangre periférica que duran al menos 2 meses. RP es aquella con todos los criterios de RC, excepto al menos un 50% de disminución de los blastos a lo largo del pretratamiento.

10 Supervivencia Libre de Progresión (SLP) [Marco Temporal: 18 meses] - Tiempo mediano desde la primera dosis de tratamiento de estudio hasta la primera documentación de progresión objetiva del tumor o hasta la muerte debida a cualquier causa, lo que ocurra primero. SLP calculada como (Semanas) = (fecha del primer evento menos fecha de la primera dosis más 1) dividido por 7.

15 Supervivencia Global (SG) [Marco Temporal: cinco años] - La supervivencia global será la duración desde la incorporación al estudio hasta la muerte. Para los participantes que están vivos, se registrará la supervivencia global en el último contacto.

20 Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este [ECOG] [Marco Temporal: Hasta 2,5 años] - El ECOG-PS midió el estado funcional del participante evaluado en la terapia (tiempo entre la fecha de la primera dosis y de la última dosis con un retraso de 30 días) en una escala de 5 puntos: 0=Completamente activo/capaz de continuar con las actividades anteriores a la enfermedad sin limitaciones; 1=limitado en actividades físicamente extenuantes, capaz de llevar a cabo un trabajo ambulatorio/ligero o sedentario; 2=ambulatorio (>50% de hrs de vigilia), capaz de desarrollar todos los cuidados personales, incapaz de llevar a cabo ninguna actividad de trabajo; 3=capaz solamente de cuidados personales limitados, limitado a la cama/silla >50% de las horas de vigilia; 4=completamente incapacitado, no puede desarrollar ningún cuidado personal, totalmente limitado a la cama/silla; 5=fallecido.

25 Presencia (tasa) o ausencia de biomarcadores sanguíneos [Marco Temporal: Hasta 2,5 años] - Para identificar los biomarcadores (FGF, IL8, VEGF...) de respuesta completa y recidiva/progresión, si se da.

La elegibilidad del paciente para el estudio se determinará según los siguientes criterios:

Edades Aptas para el Estudio: 18 años o más.

Sexos Aptos para el Estudio: Ambos.

30 Se Aceptan Voluntarios Sanos: No.

CCR avanzado confirmado histológicamente o citológicamente con un subtipo predominante de células claras con el tumor primario extirpado;

al menos una lesión medible tal como se define en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1;

35 Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este de 0 o 1; y

hipertensión controlada.

La Tabla 4 proporciona una descripción breve de las secuencias del listado de secuencias.

SEQ ID N°:	Descripción
1	CDR1 de la cadena ligera de hPD-1.08A
2	CDR2 de la cadena ligera de hPD-1.08A
3	CDR3 de la cadena ligera de hPD-1.08A
4	CDR1 de la cadena pesada de hPD-1.08A
5	CDR2 de la cadena pesada de hPD-1.08A
6	CDR3 de la cadena pesada de hPD-1.08A
7	CDR1 de la cadena ligera de hPD-1.09A
8	CDR2 de la cadena ligera de hPD-1.09A
9	CDR3 de la cadena ligera de hPD-1.09A

10	CDR1 de la cadena pesada de hPD-1.09A
11	CDR2 de la cadena pesada de hPD-1.09A
12	CDR3 de la cadena pesada de hPD-1.09A
13	Región variable de la cadena pesada de 109A-H
14	Longitud completa de la cadena pesada de 409A-H
15	Región variable de la cadena ligera de K09A-L-11
16	Región variable de la cadena ligera de K09A-L-16
17	Región variable de la cadena ligera de K09A-L-17
18	Longitud completa de la cadena ligera de K09A-L-11
19	Longitud completa de la cadena ligera de K09A-L-16
20	Longitud completa de la cadena ligera de K09A-L-17
21	Cadena pesada de MK-3475
22	Cadena ligera de MK-3475
23	Cadena pesada de Nivolumab
24	Cadena ligera de Nivolumab
25	PD-L1 humano

## Referencias

- Sharpe, A.H, Wherry, E.J., Ahmed R., y Freeman G.J. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology* (2007); 8:239-245.
- 5 2. Dong H *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* Agosto de 2002;8(8):793-800.
3. Yang *et al.* PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Junio de 2008;49(6 (2008): 49: 2518-2525.
- 10 4. Ghebeh *et al.* The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* (2006) 8: 190-198.
5. Hamanishi J *et al.* Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* (2007): 104: 3360-3365.
6. Thompson RH *et al.* Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clinical genitourin Cancer* (2006): 5: 206-211.
- 15 7. Nomi, T. Sho, M., Akahori, T., *et al.* Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death- 1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* (2007);13:2151-2157.
8. Ohgashi Y *et al.* Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand 2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Research* (2005): 11: 2947-2953.
- 20 9. Inman *et al.* PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* (2007): 109: 1499-1505.
10. Shimauchi T *et al.* Augmented expression of programmed death-1 in both neoplastic and nonneoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell Leukemia/ Lymphoma. *Int. J. Cancer* (2007): 121: 2585-2590.
11. Gao *et al.* Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2009) 15: 971-979.
- 25 12. Nakanishi J. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother.* (2007) 56: 1173-1182.
13. Hino *et al.* Tumor cell expression of programmed cell death-1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* (2010): 00: 1-9.

14. Ghebeh H. Foxp3+ tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. *BMC Cancer*. 23 de feb. de 2008;8:57.
15. Ahmadzadeh M *et al.* Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* (2009) 114: 1537-1544.
- 5 16. Thompson RH *et al.* PD-1 is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patients with renal carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2007) 15: 1757-1761.

LISTA DE SECUENCIAS

- 5 <110> PFIZER INC.  
MERCK SHARP & DOHME CORP.
- 10 <120> COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DE PD-1 Y UN INHIBIDOR DE VEGFR PARA TRATAR EL CÁNCER
- 10 <130> PCFC-956-WO1
- 10 <140>  
<141>
- 15 <150> 61/935,809  
<151> 2014-02-04
- <160> 25
- 20 <170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial
- 25 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
- 30 <400> 1  
Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Leu His  
1 5 10 15
- 35 <210> 2  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial
- 40 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
- 45 <400> 2  
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5
- 50 <210> 3  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial
- 55 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
- 60 <400> 3  
Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr  
1 5
- 60 <210> 4  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

ES 2 710 211 T3

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
 5  
 <400> 4  
 Ser Tyr Tyr Leu Tyr  
 1 5

10 <210> 5  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
 <400> 5  
 Gly Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Ser Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

20 Ser

25 <210> 6  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
 <400> 6  
 Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr  
 1 5 10

35 <210> 7  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

45 <400> 7  
 Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His  
 1 5 10 15

50 <210> 8  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
 <400> 8

**Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser**  
 1 5  
 <210> 9  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
 10  
 <400> 9  
**Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr**  
 1 5  
  
 15 <210> 10  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
  
 <400> 10  
**Asn Tyr Tyr Met Tyr**  
 25 1 5  
  
 <210> 11  
 <211> 17  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <221> fuente  
 35 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
  
 <400> 11  
**Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys**  
 1 5 10 15  
  
**Asn**  
 40  
  
 <210> 12  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"  
 50  
 <400> 12  
**Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr**  
 1 5 10  
 <210> 13  
 <211> 120  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <221> fuente  
 60 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 710 211 T3

<400> 13

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

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

- 5 <210> 14
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 14

ES 2 710 211 T3

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

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165 170 175

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

ES 2 710 211 T3

210 215 220

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

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 15

<211> 111

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

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

10

<400> 15

ES 2 710 211 T3

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

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

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
85 90 95

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

<210> 16

<211> 111

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

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

10

<400> 16

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser  
20 25 30

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

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp  
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
85 90 95

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

15 <210> 17

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

ES 2 710 211 T3

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

<400> 17

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser  
20 25 30

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

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile Ser  
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
85 90 95

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

- 5 <210> 18
- <211> 218
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 18

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

15

ES 2 710 211 T3

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

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
 85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 19

<211> 218

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

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

10

<400> 19

# ES 2 710 211 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp  
 50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
 85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 20

<211> 218

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

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

10

<400> 20

# ES 2 710 211 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile Ser  
 65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
 85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 21

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

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

10

<400> 21

ES 2 710 211 T3

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

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165 170 175

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

ES 2 710 211 T3

210 215 220

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

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 22  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia Artificial

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

10 <400> 22

ES 2 710 211 T3

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

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

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
165 170 175

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 23

<211> 440

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

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

10

<400> 23

ES 2 710 211 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser  
 20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 100 105 110

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

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp  
 130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr  
 145 150 155 160

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

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys  
 180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp  
 195 200 205

ES 2 710 211 T3

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr  
 340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 355 360 365

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe  
 405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

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

10 <400> 24

ES 2 710 211 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 25

<211> 290

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 25

ES 2 710 211 T3

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu  
 1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr  
 20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu  
 35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile  
 50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser  
 65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn  
 85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr  
 100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val  
 115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val  
 130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr  
 145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser  
 165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn  
 180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr  
 195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu  
 210 215 220

ES 2 710 211 T3

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His  
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr  
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys  
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu  
275 280 285

Glu Thr  
290

## REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende un antagonista de una proteína de muerte programada 1 (PD-1) para el uso en combinación con un inhibidor de VEGFR para el tratamiento de un cáncer en un individuo, en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden SEQ ID N°:21 y SEQ ID N°:22, respectivamente, y además en el que el inhibidor de VEGFR es *N*-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1*H*-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. Un medicamento que comprende un inhibidor de VEGFR para el uso en combinación con un antagonista de una proteína de muerte programada 1 (PD-1) para el tratamiento de un cáncer en un individuo, en el que el inhibidor de VEGFR es *N*-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1*H*-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y además en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden SEQ ID N°:21 y SEQ ID N°:22.
3. El medicamento para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el individuo es un ser humano.
4. El medicamento para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cáncer es un tumor sólido que es positivo para la expresión de PD-L1 en un ensayo inmunohistoquímico (IHC).
5. El medicamento para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cáncer es un carcinoma de células renales.
6. El medicamento para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el inhibidor de VEGFR es axitinib.
7. El medicamento para el uso según la reivindicación 6, en el que el antagonista de PD-1 se formula como un medicamento líquido que comprende 25 mg/ml de antagonista de PD-1, 7% (p/v) de sacarosa, 0,02% (p/v) de polisorbato 80 en tampón histidina 10 mM de pH 5,5, y axitinib se formula como un comprimido de 1 mg o un comprimido de 5 mg.
8. Un kit que comprende un primer recipiente, un segundo recipiente y un prospecto de envase, en el que el primer recipiente comprende al menos una dosis de un medicamento que comprende un antagonista de una proteína de muerte programada 1 (PD-1), el segundo recipiente comprende al menos una dosis de un medicamento que comprende un inhibidor de VEGFR, y el prospecto de envase comprende instrucciones para el tratamiento de un individuo con cáncer mediante el uso de los medicamentos, en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden SEQ ID N°:21 y SEQ ID N°:22, respectivamente, y además en el que el inhibidor de VEGFR es *N*-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1*H*-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. El kit de la reivindicación 8, en el que las instrucciones indican que los medicamentos se destinan al uso en el tratamiento de un individuo que tiene un cáncer que es positivo para la expresión de PD-L1 mediante un ensayo inmunohistoquímico (IHC).
10. El kit de la reivindicación 8 o 9, en el que el individuo es un ser humano.
11. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el antagonista de PD-1 se formula como un medicamento líquido y el inhibidor de VEGFR es axitinib formulado como un comprimido de 1 mg o un comprimido de 5 mg.
12. El medicamento para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 6 y 7, o el kit según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer renal de células claras, carcinoma de células escamosas de cabeza/cuello, carcinoma de células escamosas de pulmón, melanoma maligno, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de células renales, cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de mama triple negativo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma folicular, linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de células del manto (LCM), mieloma múltiple (MM), proteína de leucemia de células mieloides 1 (Mcl-1), síndrome mielodisplásico (SMD), linfoma no Hodgkin (LNH), o linfoma de linfocitos pequeños (LLP).
13. El medicamento para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 12 o el kit según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que el cáncer es carcinoma de células renales avanzado.
14. Un medicamento que comprende:
  - (a) Un antagonista de PD-1 para el uso en combinación con axitinib para el tratamiento de un cáncer en un individuo humano, en el que el medicamento se formula para administrar: (i) axitinib a una dosis de 5 mg BID y el antagonista

- 5 de PD-1 a una dosis seleccionada del grupo que consiste en 1 mg/kg C3S, 2 mg/kg C3S y 200 mg C3S o (ii) axitinib a una dosis de 3 mg BID y el antagonista de PD-1 a una dosis seleccionada del grupo que consiste en 1 mg/kg C3S, 2 mg/kg C3S y 200 mg C3S, y además en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden SEQ ID N°:21 y SEQ ID N°:22; o
- 10 (b) axitinib para el uso en combinación con un antagonista de PD-1 para el tratamiento de un cáncer en un individuo humano, en el que el medicamento se formula para administrar: (i) axitinib a una dosis de 5 mg BID y el antagonista de PD-1 a una dosis seleccionada del grupo que consiste en 1 mg/kg C3S, 2 mg/kg C3S y 200 mg C3S o (ii) axitinib a una dosis de 3 mg BID y el antagonista de PD-1 a una dosis seleccionada del grupo que consiste en 1 mg/kg C3S, 2 mg/kg C3S y 200 mg C3S, y además en el que el antagonista de PD-1 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que las cadenas pesada y ligera comprenden SEQ ID N°:21 y SEQ ID N°:22.

## ES 2 710 211 T3

CDR1 de la cadena ligera de hPD-1.08A (SEQ ID N°:1)

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Leu His

CDR2 de la cadena ligera de hPD-1.08A (SEQ ID N°:2)

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

CDR3 de la cadena ligera de hPD-1.08A (SEQ ID N°:3)

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr

CDR1 de la cadena pesada de hPD-1.08A (SEQ ID N°:4)

Ser Tyr Tyr Leu Tyr

CDR2 de la cadena pesada de hPD-1.08A (SEQ ID N°:5)

Gly Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Ser Glu Lys Phe Lys Ser

CDR3 de la cadena pesada de hPD-1.08A (SEQ ID N°:6)

Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr

**Fig. 1**

## ES 2 710 211 T3

CDR1 de la cadena ligera de hPD-1.09A (SEQ ID N°:7)

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

CDR2 de la cadena ligera de hPD-1.09A (SEQ ID N°:8)

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

CDR3 de la cadena ligera de hPD-1.09A (SEQ ID N°:9)

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

CDR1 de la cadena pesada de hPD-1.09A (SEQ ID N°:10)

Asn Tyr Tyr Met Tyr

CDR2 de la cadena pesada de hPD-1.09A (SEQ ID N°:11)

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Asn

CDR3 de la cadena pesada de hPD-1.09A (SEQ ID N°:12)

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

**Fig. 2**

## ES 2 710 211 T3

Región variable de la cadena pesada de 109A-H (SEQ ID N°:13)

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys  
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg  
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly  
Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr  
Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
Thr Val Thr Val Ser Ser

Longitud completa de la cadena pesada de 409A-H (SEQ ID N°:14)

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys  
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg  
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly  
Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr  
Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro  
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

**Fig. 3**

## ES 2 710 211 T3

Región variable de la cadena ligera de K09A-L-11 (SEQ ID N°:15)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala  
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His  
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr  
Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser  
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

Región variable de la cadena ligera de K09A-L-16 (SEQ ID N°:16)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala  
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His  
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr  
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser  
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

Región variable de la cadena ligera de K09A-L-17 (SEQ ID N°:17)

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala  
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His  
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr  
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr  
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser  
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

**Fig. 4**

# ES 2 710 211 T3

Longitud completa de la cadena ligera de K09A-L-11 (SEQ ID N°:18)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala  
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His  
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr  
Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser  
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val  
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp  
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp  
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val  
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

Longitud completa de la cadena ligera de K09A-L-16 (SEQ ID N°:19)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala  
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His  
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr  
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser  
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val  
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp  
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp  
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val  
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

**Fig 5A**

## ES 2 710 211 T3

Longitud completa de la cadena ligera de K09A-L-17 (SEQ ID N°:20)

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala  
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His  
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr  
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr  
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser  
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val  
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp  
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp  
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val  
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

**Fig. 5B**

## ES 2 710 211 T3

Cadena pesada (SEQ ID N°:21)

```
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFYDW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HFFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLEPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK 447
```

Cadena ligera (SEQ ID N°:22)

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
LIYLASYLES GVPAREFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLT STLTLKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 219
```

**Fig. 6**

# ES 2 710 211 T3

Nivolumab

Cadena pesada (SEQ ID N°:23)

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV 50
IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND 100
DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV 150
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH 200
KPSNTKVDKR VESKYGPPCF PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP 250
EVTCCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT 300
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE 350
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY 400
SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK 440
```

Cadena ligera (SEQ ID N°:24)

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD 50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

**Fig. 7**