

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 578**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2014 E 16197459 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3178849**

54 Título: **Combinación de anticuerpos anti-LAG-3 y anticuerpos anti-PD-1 para tratar tumores**

30 Prioridad:

20.09.2013 US 201361880606 P

19.06.2014 US 201462014471 P

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

25.10.2019

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**KORMAN, ALAN J.;
LONBERG, NILS;
FONTANA, DAVID J.;
GUTIERREZ, ANDRES A.;
SELBY, MARK J. y
LEWIS, KATHERINE E.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 728 578 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 anticuerpos anti-LAG-3 y anticuerpos anti-PD-1 para tratar tumores

5 **Antecedentes**

El gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3; CD223) es una proteína transmembrana de tipo I que se expresa en la superficie celular de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ activados y las subpoblaciones de células NK y dendríticas (Triebel F, et al., J. Exp. Med. 1990; 171:1393-1405; Workman CJ, et al., J. Immunol. 2009; 182(4): 1885-91). LAG-3 está estrechamente relacionado con CD4, que es un co-receptor para la activación de linfocitos T colaboradores. Ambas moléculas tienen 4 dominios extracelulares similares a Ig y requieren unión a su ligando, complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, por su actividad funcional. A diferencia de CD4, LAG-3 solo se expresa en la superficie celular de los linfocitos T activados y su escisión de la superficie celular termina con la señalización de LAG-3. LAG-3 también se puede encontrar como una proteína soluble, pero no se une al MHC de clase II y su función es desconocida.

Se ha notificado que LAG-3 desempeña un papel importante en la promoción de la actividad de los linfocitos T reguladores (Treg) y en la regulación negativa de la activación y proliferación de los linfocitos T (Workman CJ, et al., J. Immunol. 2005; 174: 688-695). Tanto los Treg naturales como los inducidos expresan un aumento de LAG-3, que se requiere para su función supresora máxima (Camisaschi C, et al., J. Immunol. 2010; 184: 6545-6551 y Huang CT, et al., Immunity. 2004; 21: 503-513). Adicionalmente, la expresión ectópica de LAG-3 en linfocitos T efectores CD4⁺ redujo su capacidad proliferativa y les confirió un potencial regulador frente a los linfocitos T de terceros (Huang CT, et al., Immunity. 2004; 21: 503-513). Estudios recientes también han demostrado que la alta expresión de LAG-3 en los linfocitos T CD8⁺ específicos del virus de la coriomeningitis (LCMV) agotados contribuye a su estado de no respuesta y limita las respuestas antitumorales de los linfocitos T CD8⁺ (Blackburn SD, et al., Nat. Immunol. 2009; 10: 29-37 y Grosso JF, et al., J. Clin. Invest. 2007; 117: 3383-3392). De hecho, LAG-3 mantuvo la tolerancia a los antígenos propios y tumorales a través de los efectos directos sobre los linfocitos T CD8⁺ en 2 modelos murinos (Grosso JF, et al., J. Clin. Invest. 2007; 117: 3383-3392).

La tolerancia inmune observada en el contexto del desarrollo del tumor y la recurrencia del tumor, sin embargo, parece estar mediado por la coexpresión de varios receptores reguladores negativos de linfocitos T, no únicamente de LAG-3. Datos de modelos de infección viral crónica (Blackburn SD, et al., Nat. Immunol. 2009; 10:29-37, Grosso JF, et al., J. Clin. Invest. 2007; 117: 3383-3392 y Lyford-Pike S, et al., Cancer Res. 2013; 73 (6): 1733-41), ratones defectivos (Woo SR, et al., Cancer Res. 2012;72:917-927; Okazaki T, et al., J. Exp Med. 2011; 208: 395-407, y Bettini M. et al., J. Immunol. 2011; 187: 3493-3498), modelos de recurrencia de tumores (Goding SR, et al., J. Immunol. 2013; 190 (9): 4899-4909) y en una medida más limitada, pacientes humanos con cáncer (Goding SR, et al., J. Immunol. 2013; 190(9):4899-4909, Matsuzaki J, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 2010;107:7875-7880 y Gandhi MK, et al., Blood. 2006; 108: 2280-2289) avalan un modelo en el que los linfocitos T que están continuamente expuestos al antígeno se inactivan progresivamente a través de un proceso denominado "agotamiento". Los linfocitos T agotados se caracterizan por la expresión de receptores reguladores negativos de linfocitos T, predominantemente CTLA-4, PD-1 y LAG-3, cuya acción es limitar la capacidad de la célula para proliferar, producen citoquinas y matan las células diana y/o para aumentar la actividad de Treg. Sin embargo, el momento y la secuencia de expresión de estas moléculas en el desarrollo y la recurrencia de tumores no se han caracterizado completamente.

La muerte celular programada 1 (PD-1) es un receptor de señalización de la superficie celular que desempeña un papel fundamental en la regulación de la activación y tolerancia de los linfocitos T (Keir ME, et al., Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704). Es un tipo I proteína transmembrana y, junto con BTLA, CTLA-4, ICOS y CD28, comprenden la familia CD28 de receptores coestimuladores de linfocitos T. El PD-1 se expresa principalmente en linfocitos T activados, linfocitos B y células mieloides (Dong H, et al., Nat Med. 1999; 5: 1365-1369). También se expresa en células asesinas naturales (NK) (Terme M, et al., Cancer Res 2011; 71: 5393-5399). La unión de PD-1 por sus ligandos, PD-L1 e PD-L2, da como resultado la fosforilación del residuo de tirosina en el dominio inhibidor de tirosina intracelular proximal intracelular, seguido del reclutamiento de la fosfatasa SHP-2, que da como resultado en última instancia una regulación por disminución de la activación de los linfocitos T. Un papel importante de PD-1 es limitar la actividad de los linfocitos T en los tejidos periféricos en el momento de una respuesta inflamatoria a la infección, limitando así el desarrollo de la autoinmunidad (Pardoll DM., Nat Rev Cancer 2012; 12: 252-264). La evidencia de este papel regulador negativo proviene del hallazgo de que los ratones deficientes en PD-1 desarrollan enfermedades autoinmunes similares al lupus, incluidas artritis y nefritis, junto con la miocardiopatía (Nishimura H, et al., Immunity, 1999; 11:141-151; y Nishimura H, et al., Science, 2001; 291: 319-322). En el contexto del tumor, la consecuencia es el desarrollo de resistencia inmune dentro del microambiente tumoral. PD-1 se expresa altamente en linfocitos infiltrantes de tumores y sus ligandos están regulados por aumento en la superficie celular de muchos tumores diferentes (Dong H, et al., Nat Med 2002; 8: 793-800). Múltiples modelos de cáncer murino han demostrado que la unión del ligando a PD-1 da como resultado la evasión inmunitaria. Además, el bloqueo de esta interacción da como resultado una actividad antitumoral (Topalian SL, et al. NEJM 2012; 366(26):2443-2454; Hamid O, et al, NEJM 2013; 369: 134-144). Además, se ha demostrado que la inhibición de la interacción PD-1/PD-L1 media en la actividad antitumoral potente en los modelos preclínicos (patentes de Estados Unidos números 8.008.449 y 7.943.743).

El documento WO 2010/019570 describe anticuerpos monoclonales aislados que se unen específicamente a LAG-3 y pueden inhibir la unión de las moléculas de LAG-3 al MHC de clase II y estimular las respuestas de linfocitos T específicas de antígeno. Se investigó un bloqueo combinado de Lag-3 y PD-1/PD-L1 para el tratamiento de tumores en modelos de ratones (Goding SR, et al., *Oncoimmunology* 2013, 2 (8); e25050-1 - XP002734389; Turnis ME, et al., *Oncoimmunology* 2012, 1 (7); 1172 - 1174; Woo SR, et al., *Cancer Res.*, 72(4) 2011; 917-927).

Los pacientes con tumores sólidos metastásicos o refractarios tienen un pronóstico muy malo (Rosenberg SA, *et al.*, *Cancer immunotherapy in Cancer: Principles & Practice of Oncology* (Eds DeVita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA) 2011; 332-344 (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia PA)). A pesar de los avances en la terapia multimodal, los aumentos en la supervivencia global en esta población de pacientes han sido limitados. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar métodos mejorados para tratar sujetos con tales tumores (por ejemplo, tumores sólidos refractarios avanzados).

Sumario

En el presente documento se proporcionan combinaciones de un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 para su uso en métodos para tratar tumores sólidos en un paciente humano, tumores sólidos refractarios particularmente avanzados, en los que la combinación se administra (o es para administración) de acuerdo con un régimen de dosificación clínica particular (es decir, a una cantidad de dosis particular y de acuerdo con una pauta posológica específica). En un aspecto, el paciente humano sufre melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer relacionado con virus, cáncer de cabeza y cuello (HNC) o adenocarcinoma gástrico.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a un producto que comprende un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 para su uso combinado en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano,

en el que el tratamiento comprende al menos un ciclo de administración, en el que el ciclo es un periodo de ocho semanas, en el que para cada uno de los al menos un ciclo, se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-LAG-3, a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 a una dosis de 80 o 240 mg; el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente; y el anticuerpo anti-PD-1 comprende

- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
- (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
- (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
- (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
- (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
- (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28.

De acuerdo con aspecto adicional, la presente invención se refiere a un anticuerpo anti-LAG-3 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano,

en el que el tratamiento comprende al menos un ciclo de administración, en el que el ciclo es un periodo de ocho semanas, en el que para cada uno de los al menos un ciclo, se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-LAG-3, a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 a una dosis de 80 o 240 mg; el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente; y el anticuerpo anti-PD-1 comprende

- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
- (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
- (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
- (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
- (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
- (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28.

De acuerdo con aspecto adicional, la presente invención se refiere a un anticuerpo anti-PD-1 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano,

en el que el tratamiento comprende al menos un ciclo de administración, en el que el ciclo es un periodo de ocho semanas, en el que para cada uno de los al menos un ciclo, se administran cuatro dosis de un anticuerpo anti-LAG-3, a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 a una dosis de 80 o 240 mg; el anticuerpo anti-PD-1 comprende

- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
- (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
- (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
- (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;

- (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
- (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28; y

5 el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente.

10 El anticuerpo anti-LAG-3 para su uso de acuerdo con la invención reivindicada comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO: 3 y 5, respectivamente. Un ejemplo de anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016. BMS-986016 comprende cadenas pesadas y ligeras que comprenden las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 1 y 2, respectivamente. En el presente documento también se desvelan anticuerpos que comprenden las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) o regiones variables (VR) de las cadenas pesada y ligera de BMS-986016. Por consiguiente, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, los dominios CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada (VH) de BMS-986016 que tienen la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO:3 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera (VL) de BMS-986016 que tienen la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO:5. O, el anticuerpo comprende las secuencias de cadena pesada de CDR1, CDR2 y CDR3 que se muestran en las SEQ ID NO:7, 8 y 9, respectivamente, y las secuencias de cadena ligera de CDR1, CDR2 y CDR3 que se muestran en las SEQ ID NO: 10, 11 y 12, respectivamente. En el presente documento se desvelan además anticuerpos que tienen regiones VH y/o VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO:3 y/o la SEC ID NO:5, respectivamente. En el presente documento se desvelan además anticuerpos que comprenden las regiones VH y/o VL codificadas por las secuencias de ácido nucleico expuestas en la SEQ ID NO:4 y/o la SEQ ID NO:6, respectivamente. En una realización, el anticuerpo compite por la unión con y/o se une al mismo epítipo en LAG-3 que los anticuerpos mencionados anteriormente. En el presente documento también se desvelan anticuerpos que tienen al menos aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos de la región variable con los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, al menos aproximadamente el 90 %, 95 % o 99 % de identidad de región variable con la SEQ ID NO:3 o la SEC ID NO:5).

30 El anticuerpo anti-PD-1 para su uso de acuerdo con la invención reivindicada comprende los dominios de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias que se muestran en las SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente, y los dominios de la cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 26, 27 y 28, respectivamente. Un ejemplo de anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (también denominado "5C4" en el documento WO 2006/121168; y se conoce como BMS-936558, MDX-1106 y ONO-4538). Nivolumab comprende cadenas pesadas y ligeras que comprenden las secuencias que se muestran en las SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente. En otras realizaciones, el anticuerpo comprende las CDR o VR de las cadenas pesada y ligera de BMS-936558. Por consiguiente, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BMS-936558 que tienen la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO:19 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BMS-936558 que tiene la secuencia mostrada en la SEQ ID NO:21. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones VH y/o VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO:19 y/o la SEC ID NO:21, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones variable de la cadena pesada (VH) y/o variable de la cadena ligera (VL) codificadas por las secuencias de ácido nucleico expuestas en la SEQ ID NO:20 y/o la SEC ID NO:22, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo compite por la unión con y/o se une al mismo epítipo en PD-1 que los anticuerpos mencionados anteriormente. En otra realización, el anticuerpo tiene al menos aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos de la región variable con los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, al menos aproximadamente el 90 %, 95 % o 99 % de identidad de región variable con la SEQ ID NO:19 o la SEC ID NO:21).

En una realización, el anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-1 se administran a las dosis siguientes:

- 50 (a) 3 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 80 mg del anticuerpo anti-PD-1;
- (b) 3 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1;
- (c) 20 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1;
- (a) 80 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1; o
- (e) 240 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1.

55 En una realización, la dosis del anticuerpo anti-LAG-3 y/o anti-PD-1 es una dosis fija.

60 En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 se administra los días 1, 15, 29 y 43 de cada ciclo. En otra realización, el anticuerpo anti-LAG-3 se administra los días 1, 15, 29 y 43 de cada ciclo. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 se administra antes de la administración del anticuerpo anti-LAG-3. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 se administra después de la administración del anticuerpo anti-LAG-3. En otra realización, el tratamiento consiste en hasta 12 ciclos.

65 En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-LAG-3 se administran como una primera línea de tratamiento ("frontal" (por ejemplo, el tratamiento inicial o primero). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-LAG-3 se administran como una segunda línea de tratamiento (por ejemplo, después del tratamiento inicial con una terapéutica igual o diferente, incluso después de la recaída y/o cuando el primer tratamiento ha fallado).

Los anticuerpos anti-PD-1 y anti-LAG-3 se pueden administrar a un sujeto por cualquier medio adecuado. En una realización, los anticuerpos están formulados para administración intravenosa. En otra realización, los anticuerpos se administran de forma simultánea (por ejemplo están formulados juntos en una formulación única o de forma simultánea como formulaciones diferentes). Como alternativa, en otra realización, los anticuerpos se administran secuencialmente (por ejemplo, como formulaciones separadas). En otra realización, el anticuerpo anti-LAG-3 se administra en aproximadamente 30 minutos (por ejemplo, en aproximadamente 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20 o menos minutos) antes de la administración del anticuerpo anti-PD-1.

La eficacia de los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede evaluarse utilizando cualquier medio adecuado. En una realización, el tratamiento produce al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en reducción del tamaño de un tumor, una reducción del número de lesiones metastásicas a lo largo del tiempo, respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable.

También se proporcionan kits que incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-LAG-3, tales como BMS-986016, y un anticuerpo anti-PD-1, tal como BMS-936558, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad terapéuticamente eficaz adaptada para su uso en los métodos descritos en el presente documento. En una realización, el kit comprende:

(a) una dosis de un anticuerpo anti-LAG-3 que comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente;

(b) una dosis de un anticuerpo anti-PD-1 que comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:19 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21, es decir,

(a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;

(b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;

(c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;

(d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;

(e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y

(f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28; y

(c) instrucciones para usar el anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-1 en un método de la invención.

En otro aspecto, se proporciona un anticuerpo anti-LAG-3, comprendiendo el anticuerpo anti-LAG-3 los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:3 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:5, para la administración conjunta con un anticuerpo anti-PD-1 que comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:19 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21, en al menos un ciclo, en el que para cada ciclo se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-LAG-3 a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 se administran a una dosis de 80 o 240 mg. En otra realización, se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-LAG-3 a una dosis de 0,03, 0,25, 1 o 3 mg/kg de peso corporal y cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 se administran a una dosis de 1 o 3 mg/kg de peso corporal.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo* utilizando un tratamiento de combinación de un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 en un modelo de tumor murino.

Las **Figuras 2A y 2B** son esquemas que ilustran las partes de un ensayo clínico de fase I.

La **Figura 3** es un esquema que ilustra las fases de selección, tratamiento, seguimiento clínico y fases de seguimiento de supervivencia del ensayo clínico.

Descripción detallada

I. Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" es un paciente humano con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene un tumor sólido avanzado, tal como un tumor sólido refractario avanzado).

Como se usa en el presente documento, "tratamiento eficaz" se refiere a un tratamiento que produce un efecto beneficioso, por ejemplo, la mejora de al menos un síntoma de una enfermedad o trastorno. Un efecto beneficioso puede tomar la forma de una mejora sobre el valor basal, es decir, una mejora sobre una medición u observación realizada antes del inicio de la terapia de acuerdo con el método. Un efecto beneficioso también puede tomar la forma de detener, ralentizar, retrasar o estabilizar una progresión perjudicial de un marcador de un tumor sólido. El tratamiento efectivo puede referirse al alivio de al menos un síntoma de un tumor sólido. Dicho tratamiento eficaz puede, por ejemplo, reducir el dolor del paciente, reducir el tamaño y/o el número de lesiones, puede reducir o prevenir la metástasis de un tumor, y/o puede ralentizar el crecimiento del tumor.

La expresión "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un agente que proporciona el resultado biológico, terapéutico y/o profiláctico deseado. Ese resultado puede ser reducción, mejora, paliación, minimizar, retraso y/o alivio de uno o más de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En referencia a los tumores sólidos, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se contraiga y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento del tumor) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo del tumor. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recurrencia del tumor. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. La cantidad eficaz del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar en cierta medida y puede detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, disminuir en cierta medida y puede detener la metástasis del tumor; (v) inhibir el crecimiento del tumor; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o la recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En un ejemplo, una "cantidad efectiva" es la cantidad de anticuerpo anti-LAG-3 y la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, en combinación, que se ha demostrado clínicamente que produce una disminución significativa del cáncer o la desaceleración de la progresión del cáncer, tal como un tumor sólido avanzado. Como se usa en el presente documento, las expresiones "dosis fija", "dosis plana" y "dosis única fija" se usan de manera intercambiable y se refieren a una dosis que se administra a un paciente sin tener en cuenta el peso o el área de superficie corporal (BSA) del paciente. Por lo tanto, la dosis fija o única no se proporciona como una dosis de mg/kg, sino como una cantidad absoluta del agente (por ejemplo, el anticuerpo anti-LAG-3 y/o anticuerpo anti-PD-1).

Como se usa en el presente documento, una "dosis basada en el área de superficie corporal (BSA)" se refiere a una dosis (por ejemplo, del anticuerpo anti-LAG-3 y/o del anticuerpo anti-PD-1) que se ajusta al área de superficie corporal (BSA) del paciente individual. Una dosis basada en la BSA se puede proporcionar como mg/kg de peso corporal. Se han publicado varios cálculos para llegar a la BSA sin medición directa, la más utilizada de los cuales es la fórmula de Du Bois (véase Du Bois D, Du Bois EF (junio de 1916) Archives of Internal Medicine 17 (6): 863-71; y Verbraecken, J. et al. (Apr 2006). Metabolism - Clinical and Experimental 55 (4): 515-24). Otros ejemplos de fórmulas para la BSA incluyen la fórmula de Mosteller (Mosteller RD. N Engl J Med., 1987; 317:1098), la fórmula de Haycock (Haycock GB, et al., J Pediatr 1978, 93:62-66), la fórmula de Gehan y George (Gehan EA, George SL, Cancer Chemother Rep 1970, 54:225-235), la fórmula Boyd (Current, JD (1998), The Internet Journal of Anesthesiology 2 (2); y Boyd, Edith (1935), University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, No. x. London: Oxford University Press), la fórmula de Fujimoto (Fujimoto S, et al., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968; 5: 443-50), la fórmula de Takahira (Fujimoto S, et al., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50), y la fórmula de Schlich (Schlich E, et al., Ernährungs Umschau 2010;57:178-183).

El término "anticuerpo" describe polipéptidos que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo (por ejemplo, la región VH/VL o Fv, o CDR). Los anticuerpos incluyen formas conocidas de anticuerpos. Por ejemplo, el anticuerpo puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo quimérico. El anticuerpo también puede ser un Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, Affibody®, nanocuerpo o un anticuerpo de dominio. El anticuerpo también puede ser de cualquiera de los siguientes isotipos: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD e IgE. El anticuerpo puede ser un anticuerpo natural o puede ser un anticuerpo que ha sido alterado (por ejemplo, por mutación, delección, sustitución, conjugación a un resto no anticuerpo). Por ejemplo, un anticuerpo puede incluir uno o más aminoácidos variantes (en comparación con un anticuerpo de origen natural) que cambian una propiedad (por ejemplo, una propiedad funcional) del anticuerpo. Por ejemplo, se conocen numerosas alteraciones de este tipo en la técnica que afectan, por ejemplo, a la semivida, la función efectora y/o las respuestas inmunes al anticuerpo en un paciente. El término anticuerpo también incluye construcciones polipeptídicas artificiales que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno derivado de anticuerpo.

El término "LAG-3" se refiere al gen 3 de activación de linfocitos. El término "LAG3" incluye variantes, isoformas, homólogos, ortólogos y parálogos. Por ejemplo, los anticuerpos específicos para una proteína LAG-3 humana pueden, en determinados casos, reaccionar de forma cruzada con una proteína LAG-3 de una especie distinta de la humana. En otras realizaciones, los anticuerpos específicos para una proteína LAG-3 humana pueden ser completamente específicos para la proteína LAG-3 humana y pueden no mostrar reactividad cruzada de especie o de otro tipo o pueden reaccionar de forma cruzada con LAG-3 de ciertas otras especies, pero no todas las demás especies (por ejemplo, reaccionar de forma cruzada con LAG-3 de mono pero no con LAG-3 de ratón). El término "LAG-3 humano" se refiere a la secuencia humana de LAG-3, tal como la secuencia completa de aminoácidos de LAG-3 humano que tiene el número de acceso de Genbank NP_002277 (SEQ ID NO: 13). El término "LAG-3 de ratón" se refiere a la

secuencia de LAG-3 de ratón, tal como la secuencia completa de aminoácidos del LAG-3 de ratón con el número de acceso de Genbank NP_032505. LAG-3 también es conocido en la técnica como, por ejemplo, CD223. La secuencia de LAG-3 humano puede diferir de LAG-3 humano de n.º de acceso Genbank NP_002277 por tener, por ejemplo, mutaciones conservadas o mutaciones en regiones no conservadas y el LAG-3 tiene sustancialmente la misma función biológica que el LAG-3 humano de n.º de acceso Genbank NP_002277. Por ejemplo, una función biológica del LAG-3 humano es tener un epítipo en el dominio extracelular del LAG-3 que está unido específicamente por un anticuerpo de la presente descripción o una función biológica del LAG-3 humano se une a las moléculas del MHC de Clase II.

El término "LAG-3 de mono" pretende abarcar las proteínas LAG-3 expresadas por los monos del Viejo Mundo y el Nuevo Mundo, incluyendo, pero sin limitaciones, LAG-3 de mono cynomolgus y LAG-3 de mono rhesus. Una secuencia de aminoácidos representativa para LAG-3 de mono es la secuencia de aminoácidos de LAG-3 de mono rhesus que también se deposita como n.º de acceso Genbank XM_001108923. Otra secuencia de aminoácidos representativa para LAG-3 de mono es la secuencia alternativa de mono rhesus del clon pa23-5 como se describe en el documento US 2011/0150892 A1. Esta secuencia de rhesus alternativa exhibe una diferencia en un solo aminoácido, en la posición 419, en comparación con la secuencia depositada en Genbank.

Una secuencia particular de LAG-3 humano generalmente será al menos un 90 % idéntica en la secuencia de aminoácidos al LAG-3 humano de n.º de acceso Genbank NP_002277 y contiene residuos de aminoácidos que identifican la secuencia de aminoácidos como humana cuando se compara con las secuencias de aminoácidos de LAG-3 de otras especies (por ejemplo, murino). En determinados casos, un LAG-3 humano puede ser al menos el 95 %, o incluso al menos el 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntico en la secuencia de aminoácidos a LAG-3 del número de acceso de Genbank NP_002277. En determinadas realizaciones, una secuencia de LAG-3 humano mostrará no más de 10 diferencias de aminoácidos de la secuencia LAG-3 de número de acceso de Genbank NP_002277. En determinadas realizaciones, el LAG-3 humano puede mostrar una diferencia de no más de 5, o incluso no más de 4, 3, 2, o 1 aminoácidos de la secuencia de LAG-3 de n.º de acceso Genbank NP_002277. El porcentaje de identidad se puede determinar como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "Muerte programada 1", "Muerte celular programada 1", "Proteína PD-1", "PD-1," PD1", "PDCD1," "hPD-1" y "hPD-I" se usan de forma indistinta e incluyen variantes, isoformas, homólogos de especies de PD-1 humana y análogos que tienen al menos un epítipo común con PD-1. La secuencia de PD-1 humana completa puede encontrarse con el número de acceso GenBank U64863 (SEQ ID NO: 29).

La proteína Muerte programada 1 (PD-1) es un miembro inhibidor de la familia de receptores CD28, que también incluye CD28, CTLA-4, ICOS y BTLA. PD-1 se expresa en linfocitos B activados, linfocitos T y células mieloides (Agata *et al.*, citado anteriormente; Okazaki *et al.* (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14: 391779-82; Bennett *et al.* (2003) *J Immunol* 170:711-8). Los miembros iniciales de la familia, CD28 e ICOS, fueron descubiertos por los efectos funcionales en el aumento de la proliferación de linfocitos T después de la adición de anticuerpos monoclonales (Hutloff *et al.* *Nature* (1999); 397:263-266; Hansen *et al.* *Immunogenetics* (1980); 10: 247-260). El PD-1 se descubrió a través de la detección selectiva de la expresión diferencial en las células apoptóticas (Ishida *et al.* *EMBO J* 1992); 11: 3887-95). Los otros miembros de la familia, CTLA-4 y BTLA, se descubrieron mediante la detección selectiva para la expresión diferencial en linfocitos T citotóxicos y células TH1, respectivamente. CD28, ICOS y CTLA-4 tienen, todos ellos, un resto de cisteína no emparejado que permite la homodimerización. Por el contrario, se sugiere que PD-1 existe como monómero, careciendo del resto de cisteína no emparejado característico de otros miembros de la familia de CD28.

El gen de PD-1 es una proteína transmembrana de tipo I de 55 kDa que forma parte de la superfamilia del gen de Ig (Agata *et al.* (1996) *Int Immunol* 8:765-72). PD-1 contiene un motivo inhibidor del inmunorreceptor de tirosina proximal de la membrana (ITIM) y un motivo de conmutación basado en tirosina distal de la membrana (ITSM) (Thomas, M.L. (1995) *J Exp Med* 181:1953-6; Vivier, E y Daeron, M (1997) *Immunol Today* 18:286-91). Aunque estructuralmente similar a CTLA-4, PD-1 carece del motivo MYPPPY que es fundamental para la unión a B7-1 y B7-2. Se han identificado dos ligandos para PD-1, PD-L1 e PD-L2, que se ha demostrado que regulan por disminución la activación de linfocitos T tras la unión a PD-1 (Freeman *et al.* (2000) *J Exp Med* 192:1027-34; Latchman *et al.* (2001) *Nat Immunol* 2:261-8; Carter *et al.* (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43). Tanto PD-L1 como PD-L2 son homólogos de B7 que se unen a PD-1, pero no se unen a otros miembros de la familia de CD28. PD-L1 es abundante en diversos cánceres humanos (Dong *et al.* (2002) *Nat. Med.* 8: 787-9). La interacción entre PD-1 y PD-L1 da como resultado una disminución de linfocitos infiltrantes de tumores, una disminución de la proliferación mediada por receptores de linfocitos T y una evasión inmune por las células cancerosas (Dong *et al.* (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank *et al.* (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10: 5094-100). La supresión inmunitaria puede invertirse inhibiendo la interacción local de PD-1 con PD-L1, y el efecto es aditivo cuando la interacción de PD-1 con PD-L2 también se bloquea (Iwai *et al.* (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170: 1257-66).

Consistente con que PD-1 es un miembro inhibidor de la familia de CD28, los animales deficientes en PD-1 desarrollan varios fenotipos autoinmunes, incluyendo miocardiopatía autoinmunitaria y un síndrome de tipo lupus con artritis y nefritis (Nishimura *et al.* (1999) *Immunity* 11:141-51; Nishimura *et al.* (2001) *Science* 291:319-22). Adicionalmente, se ha descubierto que PD-1 desempeña un papel en la encefalomielititis autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH), la diabetes tipo I y la artritis reumatoide (Salama *et al.* (2003) *J*

Exp Med 198:71-78; Prokunina y Alarcon-Riquelme (2004) Hum Mol Genet 13:R143; Nielsen et al. (2004) Lupus 13:510). En una línea tumoral de línea de linfocitos B murinos, se demostró que el ITSM de PD-1 era esencial para bloquear el flujo de Ca²⁺ mediado por BCR y la fosforilación con tirosina de las moléculas efectoras posteriores (Okazaki et al. (2001) PNAS 98:13866-71).

5 “El ligando 1 de la muerte programada (PD-L1)” es uno de los dos ligandos de la glicoproteína de la superficie celular para PD-1 (el otro es PD-L2) que regula por disminución la activación de linfocitos T y la secreción de citoquinas al unirse a PD-1. El término "PD-L1" como se usa en el presente documento incluye PD-L1 humano (hPD-L1), variantes, isoformas y homólogos de especies de hPD-L1 y 5 análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L1. La
10 secuencia completa de hPD-L1 puede encontrarse con el número de registro de GenBank Q9NZQ7.

Ila. Anticuerpos dirigidos contra LAG-3

15 Los anticuerpos anti-LAG-3 humano (o dominios VH y/o VL derivados de los mismos) adecuados para su uso en la invención pueden generarse usando métodos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se pueden usar anticuerpos anti-LAG-3 reconocidos en la técnica.

20 El anticuerpo anti-LAG-3 para su uso de acuerdo con la invención reivindicada comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO: 3 y 5, respectivamente. Un ejemplo de anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016. BMS-986016 comprende cadenas pesadas y ligeras que comprenden las secuencias mostradas en las SEQ ID NO:1 y 2, respectivamente, como se describe en PCT/US13/48999.

25 En el presente documento también se desvelan anticuerpos que tienen las CDR de las cadenas pesada y ligera o regiones variables de BMS-986016. Por consiguiente, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH de BMS-986016 que tienen la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO:3 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BMS-986016 que tiene la secuencia mostrada en la SEQ ID NO:5. O, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias que se muestran en las SEQ ID NO: 7, 8 y 9, respectivamente, y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias mostradas en las
30 SEQ ID NO: 10, 11 y 12, respectivamente. En el presente documento se desvelan además anticuerpos que comprenden las regiones VH y/o VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO:3 y/o la SEC ID NO:5, respectivamente. En el presente documento se desvelan además anticuerpos que comprenden las regiones variable de cadena pesada (VH) y/o variables de cadena ligera (VL) codificadas por las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO:4 y/o la SEC ID NO:6, respectivamente. En una realización, el anticuerpo
35 compite por la unión con y/o se une al mismo epítipo en LAG-3 que los anticuerpos mencionados anteriormente. En otra realización, el anticuerpo se une a un epítipo de LAG-3 humano que comprende la secuencia de aminoácidos PGHPLAPG (SEQ ID NO:14). En otra realización, el anticuerpo se une a un epítipo de LAG-3 humano que comprende la secuencia de aminoácidos HPAAPSSW (SEQ ID NO:15) o PAAPSSWG (SEQ ID NO:16).

40 En el presente documento también se desvelan anticuerpos que tienen al menos aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos de la región variable con los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, al menos aproximadamente el 90 %, 95 % o 99 % de identidad de región variable con la SEQ ID NO:3 o la SEC ID NO:5).

45 IIb. Anticuerpos dirigidos contra PD-1

Los anticuerpos anti-PD-1 humano (o dominios VH y/o VL derivados de los mismos) adecuados para su uso en la invención pueden generarse usando métodos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se pueden usar anticuerpos anti-PD-1 reconocidos en la técnica. Por ejemplo, puede utilizarse el anticuerpo monoclonal 5C4
50 (denominado en el presente documento Nivolumab o BMS-936558), descrito en el documento WO 2006/121168. Otros anticuerpos PD-1 conocidos incluyen Lambrolizumab (MK-3475) descrito en el documento WO 2008/156712, y AMP-514 descrito en el documento WO 2012/145493. Otros anticuerpos frente a PD-1 conocidos y otros inhibidores de PD-1 incluyen los descritos en los documentos WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335 y WO 2011/161699. También se pueden usar anticuerpos que compiten con este anticuerpo reconocido en la técnica para unirse a PD-1.

55 El anticuerpo anti-PD-1 para su uso de acuerdo con la invención reivindicada comprende los dominios de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias que se muestran en las SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente, y los dominios de la cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden las secuencias mostradas en las SEQ ID NO: 26, 27 y 28, respectivamente. Un ejemplo de anticuerpo anti-PD-1 es BMS-936558. BMS-936558
60 comprende cadenas pesadas y ligeras que comprenden las secuencias mostradas en las SEQ ID NO:17 y 18, respectivamente.

65 En otras realizaciones, el anticuerpo tiene CDR de las cadenas pesada y ligera o regiones variables de BMS-936558. Por consiguiente, en una realización, el anticuerpo comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la VH de BMS-936558 que tienen la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO:19 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL de BMS-936558 que tiene la secuencia mostrada en la SEQ ID NO:21. En otra realización, el anticuerpo comprende

las regiones VH y/o VL que comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO:19 y/o la SEQ ID NO:21, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo comprende las regiones de la cadena pesada (VH) y/o la variable de la cadena ligera (VL) codificadas por las secuencias de ácido nucleico expuestas en la SEQ ID NO:20 y/o la SEQ ID NO: 22, respectivamente. En otra realización, el anticuerpo compete por la unión con y/o se une al mismo epítipo en PD-1 que los anticuerpos mencionados anteriormente. En otra realización, el anticuerpo tiene al menos aproximadamente el 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos de la región variable con los anticuerpos mencionados anteriormente (por ejemplo, al menos aproximadamente el 90 %, 95 % o 99 % de identidad de región variable con la SEQ ID NO:19 o la SEC ID NO:21).

10 III. Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a pacientes humanos se formulan normalmente para administración parenteral, por ejemplo, en un portador líquido, o son adecuadas para la reconstitución en una solución o suspensión líquida para administración intravenosa.

En general, dichas composiciones normalmente comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, particularmente en seres humanos. El término "transportador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos aquellos de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, ricinoleato de glicerol polietilenglicol y similares. Como portadores se pueden usar agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables (por ejemplo, que comprenden un anticuerpo anti-LAG-3 o anti-PD-1). Las composiciones líquidas para administración parenteral pueden formularse para administración por inyección o infusión continua. Las vías de administración mediante inyección o infusión incluyen las vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intratecal y subcutánea. En una realización, los anticuerpos anti-LAG-3 y/o anti-PD-1 se administran por vía intravenosa (por ejemplo, en formulaciones separadas o juntos (en la misma formulación o e formulaciones separadas)).

30 IV. Población de pacientes

En el presente documento se proporcionan combinaciones de un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 para su uso en métodos clínicos para tratar el cáncer de tumores sólidos (por ejemplo, tumores sólidos refractarios avanzados) en pacientes humanos.

Ejemplos de cánceres que pueden tratarse utilizando los métodos de la invención incluyen cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer renal, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, linfoma no de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, cánceres inducidos ambientalmente entre los que se incluyen los inducidos por amianto, malignidades hematológicas entre las que se incluyen, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B, linfoma de Hodgkin/linfoma mediastínico primario de linfocitos B, linfomas no Hodgkin, linfoma mielóide agudo, leucemia mielógena crónica, leucemia linfóide crónica, linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores B, linfoma de células del manto, leucemia linfoblástica aguda, micosis fungoide, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de linfocitos T y linfoma linfoblástico de precursores T, y cualquier combinación de dichos cánceres. La presente invención también es aplicable para el tratamiento de cánceres metastásicos.

En una realización, el paciente humano padece cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o un cáncer relacionado con virus (por ejemplo, un tumor relacionado con el virus del papiloma humano (VPH)) o un adenocarcinoma gástrico. En una realización particular, el tumor relacionado con el VPH es el cáncer de cabeza y cuello (HNC) VPH+. En otra realización particular, el adenocarcinoma gástrico está asociado a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Los pacientes pueden ser evaluados o seleccionados según una o más de las características clínicas descritas anteriormente, antes de, durante o después del tratamiento.

65 V. Terapia de combinación

Las terapias de combinación proporcionadas en el presente documento implican la administración de un anticuerpo

anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1, para tratar sujetos que tienen tumores sólidos (por ejemplo, tumores sólidos refractarios avanzados).

5 En una realización, la invención proporciona un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 en combinación de acuerdo con un régimen de dosificación clínica definido, para su uso en el tratamiento de sujetos que tienen un tumor sólido (por ejemplo, un tumor sólido refractario avanzado). En una realización particular, el anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 es BMS-936558. En otra realización, los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta efectiva).

10 Como se usa en el presente documento, la administración adyuvante o combinada (administración conjunta) incluye la administración simultánea de los compuestos en la misma forma de dosificación o en una diferente, o la administración separada de los compuestos (por ejemplo, administración secuencial). Por tanto, los anticuerpos anti-LAG-3 y anti-PD-1 pueden administrarse simultáneamente en una única formulación. Como alternativa, los anticuerpos anti-LAG-3 y anti-PD-1 pueden formularse para administración separada y se administran de forma concurrente o
15 secuencial (por ejemplo, un anticuerpo se administra dentro de aproximadamente 30 minutos antes de la administración del segundo anticuerpo).

Por ejemplo, el anticuerpo anti-PD1 se puede administrar primero seguido de (por ejemplo, seguido inmediatamente de) la administración del anticuerpo anti-LAG-3, o viceversa. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 se administra antes de la administración del anticuerpo anti-LAG-3. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 se administra después de la administración del anticuerpo anti-LAG-3. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-LAG-3 se administran después de la administración concurrente. Dicha administración concurrente o secuencial da como resultado, preferentemente, que tanto el agonista como el antagonista estén simultáneamente presentes en los pacientes tratados.

25 VI. Protocolos terapéuticos

Los protocolos de tratamiento adecuados para tratar un tumor sólido en un paciente humano incluyen, por ejemplo, administrar al paciente una cantidad eficaz de cada uno de: un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1,
30 en el que el tratamiento comprende al menos un ciclo de administración, en el que el ciclo es un periodo de ocho semanas, en el que para cada uno de los al menos un ciclo, se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-LAG-3, a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 a una dosis de 80 o 240 mg; el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente; y
35 el anticuerpo anti-PD-1 comprende

- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
- (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
- (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
- 40 (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
- (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
- (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28.

En una realización, el anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-1 se administran a las dosis siguientes:

- 45 (a) 3 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 80 mg del anticuerpo anti-PD-1;
- (b) 3 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1;
- (c) 20 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1;
- (a) 80 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1; o
- 50 (e) 240 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1.

En una realización, la dosis del anticuerpo anti-LAG-3 y/o anti-PD-1 es una dosis fija. En otra realización, la dosis del anticuerpo anti-LAG-3 y/o anti-PD-1 se varía con el tiempo. Por ejemplo, el anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 se pueden administrar inicialmente a una dosis alta y se pueden reducir con el tiempo. En otra realización, el anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-1 se administran inicialmente a una dosis baja y creciente con el tiempo.

En otra realización, la cantidad de los anticuerpos anti-LAG-3 y/o anti-PD-1 administrada es constante para cada dosis. En otra realización, la cantidad de anticuerpo administrada varía con cada dosis. Por ejemplo, la dosis de mantenimiento (o seguimiento) del anticuerpo puede ser mayor o igual que la dosis de carga que se administra primero. En otra realización, la dosis de mantenimiento del anticuerpo puede ser menor o igual que la dosis de carga.

En otra realización, los anticuerpos anti-LAG-3 y/o anti-PD-1 se formulan para administración intravenosa. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 se administra los días 1, 15, 29 y 43 de cada ciclo. En otra realización, el anticuerpo anti-LAG-3 se administra los días 1, 15, 29 y 43 de cada ciclo.

En otras realizaciones, los anticuerpos anti-LAG-3 y/o anti-PD-1 se administran una vez cada dos semanas o siempre que se observe un beneficio clínico o hasta que haya una respuesta completa, enfermedad progresiva confirmada o toxicidad intratable.

- 5 Un ciclo de administración es de ocho semanas, que se puede repetir, según sea necesario. En otra realización, el tratamiento consiste en hasta 12 ciclos.

Se administran 4 dosis del anticuerpo anti-PD-1 por ciclo de ocho semanas. Se administran 4 dosis del anticuerpo anti-LAG-3 por ciclo de ocho semanas.

- 10 En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-LAG-3 se administran como una primera línea de tratamiento (por ejemplo, el tratamiento inicial o primero). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 y el anticuerpo anti-LAG-3 se administran como una segunda línea de tratamiento (por ejemplo, después del tratamiento inicial o primer tratamiento, incluso después de la recaída y/o cuando el primer tratamiento ha fallado).

15

VII. Resultados

Con respecto a las lesiones diana, las respuestas a la terapia pueden incluir:

Respuesta completa (RC) (RECIST V1.1)	Desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea diana o no) debe tener una reducción en el eje corto a <10 mm.
Respuesta parcial (RP) (RECIST V1.1)	Una disminución de al menos un 30 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia los diámetros de la suma basal.
Enfermedad progresiva (EP) (RECIST V1.1)	Al menos un aumento del 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en estudio (esto incluye la suma basal si es la más pequeña en estudio). Además del aumento relativo del 20 %, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión).
Enfermedad estable (EE) (RECIST V1.1)	Ni una contracción suficiente como para que se considere RP ni un aumento suficiente como para que se considere EE, tomando como referencia los diámetros de suma más pequeños durante el estudio.
Respuesta completa relacionada con el sistema inmunitario (RCri) (irRECIST)	Desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea diana o no) debe tener una reducción en el eje corto a <10 mm.
Respuesta parcial relacionada con el sistema inmunitario (RPri) (irRECIST)	Al menos una disminución del 30 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana y todas las nuevas lesiones medibles (es decir, cambio porcentual en la carga tumoral), tomando como referencia los diámetros de la suma basal. Nota: la aparición de nuevas lesiones medibles se incluye en la carga tumoral general, pero no se califica automáticamente como enfermedad progresiva hasta que la suma de los diámetros aumenta en $\geq 20\%$ en comparación con el nadir.
Enfermedad progresiva relacionada con el sistema inmunitario (EPri) (irRECIST)	Al menos un aumento del 20 % en la carga tumoral (es decir, la suma de los diámetros de las lesiones diana y cualquier nueva lesión medible) tomando como referencia la suma más pequeña en estudio (esto incluye la suma basal si es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20 %, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. Las evaluaciones de tumores que utilizan criterios relacionados con el sistema inmunológico para la enfermedad progresiva incorporan la contribución de nuevas lesiones medibles. Cada cambio porcentual neto en la carga tumoral por evaluación representa el tamaño y la cinética de crecimiento de las lesiones antiguas y nuevas a medida que aparecen.

Enfermedad estable relacionada con el sistema inmunitario (EEri) (irRECIST)	Ni una contracción suficiente como para que se considere RPir ni un aumento suficiente como para que se considere EEri, tomando como referencia los diámetros de suma más pequeños durante el estudio.
---	--

Con respecto a las lesiones no diana, las respuestas a la terapia pueden incluir:

Respuesta completa (RC) (RECIST V1.1)	Desaparición de todas las lesiones no diana. Todos los ganglios linfáticos deben ser de tamaño no patológico (<10 mm de eje corto).
No RC/No EP (RECIST V1.1)	Persistencia de una o más lesiones no diana.
Enfermedad progresiva (EP) (RECIST V1.1)	<i>Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.</i> La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión.
Respuesta completa relacionada con el sistema inmunitario (RCri) (irRECIST)	Desaparición de todas las lesiones no diana. Todos los ganglios linfáticos deben ser de tamaño no patológico (<10 mm de eje corto).
Enfermedad progresiva relacionada con el sistema inmunitario (EPri) (irRECIST)	El aumento en el número o tamaño de la lesión o lesiones no diana no constituye enfermedad progresiva a menos que/hasta que la carga tumoral aumente en un 20 % (es decir, la suma de los diámetros en el nadir de las lesiones diana y cualquier nueva lesión medible aumente en la cantidad requerida). Las lesiones no diana no se consideran en la definición de enfermedad estable y respuesta parcial.

5 Los pacientes tratados con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 para uso combinado como se describe en el presente documento experimentan, preferentemente, una mejoría en al menos un signo de cáncer. En una realización, la mejora se mide mediante una reducción de la cantidad y/o tamaño de las lesiones tumorales mensurables. En otra realización, las lesiones pueden medirse en radiografías de tórax o en las películas de TAC o RMN. En otra realización, puede usarse citología o histología para evaluar la respuesta a una terapia.

10 En una realización, el paciente tratado presenta una respuesta completa (RC), una respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE), enfermedad completa relacionada con el sistema inmunitario (RCri), respuesta parcial relacionada con el sistema inmunitario (RPri), o enfermedad estable relacionada con el sistema inmunitario (EEri). En otra realización, el paciente tratado experimenta retracción del tumor y/o disminución de la velocidad de crecimiento, es decir, Supresión del crecimiento tumoral. En otra realización, la proliferación celular no deseada se reduce o se inhibe. En otra realización más, se puede producir uno o más de los siguientes: se puede reducir el número de células cancerosas; se puede reducir el tamaño del tumor; la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos puede inhibirse, retrasarse, ralentizarse o detenerse; la metástasis tumoral puede ralentizarse o inhibirse; el crecimiento tumoral puede inhibirse; la recurrencia del tumor puede prevenirse o retrasarse; uno o más de los síntomas asociados al cáncer pueden aliviarse en cierta medida.

20 En otras realizaciones, el anticuerpo anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para su uso como se describe en el presente documento produce al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en la reducción en el tamaño de un tumor, reducción en el número de lesiones metastásicas que aparecen con el tiempo, remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable. En otras realizaciones más, el tratamiento produce una tasa de beneficio clínico comparable (TBC = RC + RP + EE ≥ 6 meses) mejor que la lograda por un anticuerpo anti-LAG-3 o un anticuerpo anti-PD-1 de forma individual. En otras realizaciones, la mejora de la tasa de beneficio clínico es de aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más en comparación con un anticuerpo anti-LAG-3 o un anticuerpo anti-PD-1 de forma individual.

VIII. Kits y formas de dosificación unitarias

30 En el presente documento también se proporcionan kits que incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo anti-LAG-3, tales como BMS-986016, y un anticuerpo anti-PD-1, tal como BMS-936558, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad terapéuticamente eficaz adaptada para su uso en los métodos precedentes. Los kits opcionalmente también pueden incluir instrucciones, por ejemplo, que comprenden programas de administración, para permitir que un médico practicante (por ejemplo, un médico, enfermera o paciente) para administrar la composición contenida en la misma para administrar la composición a un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, un tumor sólido). El kit también puede incluir una jeringa.

40 Opcionalmente, los kits incluyen múltiples envases de las composiciones farmacéuticas de dosis única que contienen cada una cantidad eficaz del anticuerpo anti-PD-1 o anti-LAG-3 para una administración única de acuerdo con los métodos proporcionados anteriormente. También pueden incluirse en los kits instrumentos o dispositivos necesarios para administrar la(s) composición(es) farmacéutica(s). Por ejemplo, un kit puede proporcionar una o más jeringas

precargadas que contienen una cantidad del anticuerpo anti-LAG-3 o anticuerpo anti-PD-1.

En una realización, la presente invención proporciona un kit para tratar un tumor sólido en un paciente humano, comprendiendo el kit:

- 5
- (a) una dosis de un anticuerpo anti-LAG-3 que comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente;
 - (b) una dosis de un anticuerpo anti-PD-1 que comprende los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:19 y los dominios CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21, es decir,
- 10
- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
 - (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
 - 15
 - (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
 - (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
 - 20
 - (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
 - (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28; y
- 25
- (c) instrucciones para usar el anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-1 en los métodos descritos en el presente documento.

Los ejemplos siguientes son simplemente ilustrativos. Muchas variaciones y equivalentes se harán evidentes para los expertos en la materia al leer la presente divulgación.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Farmacología preclínica del anticuerpo anti-PD-1 (BMS-936558)

35 BMS-936558 es un anticuerpo monoclonal de isotipo IgG4 (kappa) completamente humano que se une a PD-1 con afinidad nanomolar según lo medido por resonancia de plasmón superficial utilizando un sistema biosensor Biacore® y un alto grado de especificidad, impidiendo así la unión a sus ligandos PD-L1 y PD-L2. BMS-936558 no se une a otros miembros de la familia relacionados, tales como BTLA, CTLA-4, ICOS o CD28. Las pruebas preclínicas de BMS-936558 demostraron que la unión a PD-1 da como resultado una proliferación de linfocitos T mejorada y la liberación de interferón-gamma (IFN-gamma) *in vitro*. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de BMS-936558 se proporcionan en las SEQ ID NO:1 y 2, respectivamente.

40

Ejemplo 2: Toxicidad *in vivo* del anticuerpo anti-PD-1 novolumab (BMS-936558)

45 Los estudios de toxicología en monos cynomolgus confirmaron que BMS-936558 fue bien tolerado en dosis de hasta 50 mg/kg administradas dos veces a la semana en 27 dosis. Los hallazgos relacionados con el fármaco se limitaron a una disminución reversible de la triyodotironina (T3) en un 28 %, sin anomalías concomitantes en otros marcadores de la función tiroidea (datos no mostrados).

Ejemplo 3: Farmacología clínica y seguridad del anticuerpo anti-PD-1 (BMS-936558)

50 La experiencia de seguridad general con BMS-936558, como monoterapia o en combinación con otras terapias, se basa en la experiencia en aproximadamente 1500 temas tratados hasta la fecha. En general para la monoterapia, el perfil de seguridad es similar en todos los tipos de tumores. La única excepción son los acontecimientos adversos de inflamación pulmonar (EA) que pueden ser numéricamente mayores en sujetos con CPNM porque, en algunos casos, puede ser difícil distinguir entre causas relacionadas con BMS-936558 y causas no relacionadas de síntomas pulmonares y cambios radiográficos. El perfil de seguridad generalmente es consistente en los ensayos clínicos completos y en curso, sin que se haya alcanzado la dosis máxima tolerada con cualquier dosis probada de hasta 10 mg/kg. No hubo patrón en la incidencia, gravedad o causalidad de los acontecimientos adversos al nivel de dosis BMS-936558.

55

60 El estudio CA209003 ha contribuido a la mayor parte de la experiencia clínica con BMS-936558 en sujetos con CPNM y otras neoplasias malignas sólidas hasta la fecha. CA209003 fue un estudio de escalada de dosis múltiples de Fase 1 en sujetos con melanoma avanzado o metastásico previamente tratado, RCC, CPNMC, cáncer colorrectal o cáncer de próstata refractario a las hormonas. En CA209003, se administró a los sujetos BMS-936558 por vía intravenosa cada 2 semanas con dosis de 0,1, 0,3, 1, 3 o 10 mg/kg. No se identificó una dosis máxima tolerada en CA209003. El nivel de dosis máxima evaluada fue de 10 mg/kg. La incidencia, la gravedad y la relación de los acontecimientos

65

adversos fueron generalmente similares en todos los niveles de dosis y tipos de tumores.

A fecha de 3 de julio de 2012, 296 (97,4 %) de los 304 sujetos tratados con BMS-936558 tenían al menos 1
 5 acontecimiento adverso informado independientemente de la causalidad. No hubo patrón en la incidencia, gravedad
 o relación de los acontecimientos adversos al nivel de dosis BMS-936558. Se produjeron acontecimientos adversos
 relacionados con el tratamiento de cualquier grado en 220 (72,4 %) de los sujetos. Los acontecimientos adversos
 relacionados con el fármaco más frecuentes que se produjeron en > 5 % de los sujetos incluyeron fatiga (25,7 %),
 erupción (13,5 %), diarrea (11,8 %), prurito (10,2 %), náuseas (7,9 %), disminución del apetito (7,9 %), disminución de
 10 la hemoglobina (5,9 %) y pirexia (5,3 %). La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento
 fueron de grado bajo (Grado 1 o 2). Se notificaron acontecimientos adversos de alto grado relacionados con el
 tratamiento (Grado 3 o 4) en 45 (14,8 %) de los sujetos, siendo el más frecuente el cansancio (1,6 %), disminución del
 apetito (1,0 %) y diarrea (1,0 %). Se notificó al menos un acontecimiento adverso grave (AAG) para 150 (49,3 %) de
 los 304 sujetos en todos los niveles de dosis. Se notificaron AAG de grado 3-4 para 23 sujetos (7,6 %). Los AAG
 15 relacionados con el fármaco de cualquier grado se produjeron en el 11,5 % de los sujetos. Los AAG relacionados con
 el fármaco de grado 3-4 notificados en al menos 2 sujetos incluyeron diarrea (3 sujetos [1,0 %]), neumonitis (3 sujetos
 [1,0 %]), neumonía (2 sujetos [0,7 %]) y niveles aumentados de lipasa (2 sujetos [0,7 %]). Similar al perfil general de
 acontecimientos adversos, no hubo una relación aparente en la incidencia o gravedad de los acontecimientos adversos
 relacionados con el fármaco con el nivel de dosis de BMS-936558. No hubo diferencias aparentes en la frecuencia de
 los acontecimientos adversos según el tipo de tumor de los sujetos.

Se han producido acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento seleccionados con baja frecuencia (<5
 %), pero se consideran clínicamente significativos porque requieren una mayor vigilancia para el reconocimiento
 temprano y la pronta intervención. Estos acontecimientos adversos incluyen alanina aminotransferasa (ALT)
 25 aumentada (4,3 %), aspartato aminotransferasa (AST) aumentada (3,6 %), neumonitis (3,3 %), hipotiroidismo (3,0 %),
 hipertiroidismo (1,3 %), insuficiencia suprarrenal (0,7 %) y colitis (0,7 %). Se notificaron acontecimientos de neumonitis
 de grado 3-4 en 3 sujetos (1,0 %) como se ha descrito anteriormente (1 acontecimiento fue de grado 4). Se notificaron
 acontecimientos de grado 3 de colitis, ALT aumentada y AST aumentada en 2 sujetos (0,7 %) cada uno. Se notificaron
 acontecimientos de grado 3 de insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo en 1 sujeto (0,3 %) cada uno.
 Debido al potencial de acontecimientos adversos relacionados con BMS-936558 clínicamente significativos que
 30 requieren reconocimiento temprano e intervención rápida, se han desarrollado algoritmos de manejo para la sospecha
 de toxicidad pulmonar, diarrea o sospecha de colitis, hepatotoxicidad, endocrinopatía y nefrotoxicidad.

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción se notificaron en 18 (5,9
 %) de los 304 sujetos tratados en CA209003. Los únicos acontecimientos notificados en más de 1 sujeto fueron
 35 neumonitis (4 sujetos [1,3 %]) y hepatitis (2 sujetos [0,7 %]). Hubo 3 (1,0 %) muertes relacionadas con fármacos; cada
 uno de los cuales apareció después del desarrollo de neumonitis.

La seguridad de BMS-936558 en combinación con otras terapias se está explorando en varios ensayos clínicos en
 curso.

Ejemplo 4: Farmacocinética del anticuerpo anti-PD-1 (BMS-936558)

La farmacocinética (PK) de dosis única de BMS-936558 se evaluó en 39 sujetos con múltiples tipos de tumores en
 CA209001 en el intervalo de dosis de 0,3 a 10 mg/kg. La mediana de Tmax a través de los niveles de dosis varió de
 1,6 a 3,1 horas con valores individuales de 0,9 a 7 horas. La PK de BMS-936558 fue lineal en el intervalo de 0,3 a 10
 45 mg/kg con un aumento proporcional de la dosis en Cmax y AUC (INF) y se observó una variabilidad entre sujetos de
 baja a moderada en cada nivel de dosis (es decir, coeficiente de variación [CV] variable del 16 al 45 %). El aclaramiento
 medio geométrico (CLT) después de una dosis intravenosa única varió de 0,13 a 0,19 ml/h/kg, mientras que el volumen
 medio de distribución (Vz) varió entre 83 y 113 ml/kg entre las dosis. El T-HALF terminal medio de BMS-936558 fue
 de 17 a 25 días, consistente con la semivida de la IgG4 endógena, lo que indica que el mecanismo de eliminación de
 BMS-936558 puede ser similar al de IgG4. Tanto la eliminación como la distribución de BMS-936558 parecieron ser
 50 independientes de la dosis dentro del intervalo de dosis estudiado. En un estudio de dosis múltiples de múltiples tipos
 de tumores (CA209003), los datos disponibles de 128 sujetos, la T-HALF media fue de 21-24 horas y la T-max mediana
 varió de 0,6 a 3,3 en todos los niveles de dosis, lo que se alinea con los datos de dosis únicas.

Ejemplo 5: Ensayo clínico de fase I con anticuerpo anti-PD-1 (BMS-936558)

BMS-936558 ha demostrado actividad clínica en un estudio de Fase 1 de dosis única finalizado y dos estudios en
 curso de escalada de dosis múltiples (monoterapia de Fase 1: CA209003 y terapia de combinación de Fase 1b con
 ipilimumab) en sujetos con CPNM, melanoma, RCC y otras neoplasias malignas. La respuesta del tumor se determinó
 mediante los criterios de evaluación de respuesta modificados en tumores sólidos (RECIST) establecidos por el NCI.
 60 La población evaluable consiste en 294 sujetos con diversas neoplasias malignas de tumores sólidos (melanoma, n =
 138; CPNMC, n=122; RCC, n = 34) que actualmente están siendo tratados con nivolumab.

En CA209003, se notificó una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 31,1 % (33 de 106 sujetos evaluables por la
 respuesta) en sujetos con melanoma tratados con BMS-936558 en monoterapia cada 2 semanas (C2S) a dosis que
 65 oscilaron entre 0,1 y 10 mg/kg. La mayoría de las respuestas fueron duraderas y superaron los 6 meses.

En el intervalo de dosis más activo (3 a 10 mg/kg), se notificó una ORR de 13,5 % a 27,8 % entre los sujetos con CPNM con una tasa de supervivencia sin progresión a 24 semanas (SLPR) de 23 % a 51 %. Se observaron respuestas duraderas tanto en los subtipos escamosos como en los no escamosos.

- 5 De los 34 sujetos de CCR evaluables por la respuesta en CA209003, las respuestas se notificaron en los grupos de tratamiento de 1 mg/kg (5 de 18 sujetos, 27,8 %) y 10 mg/kg (5 de 16 sujetos, 31,3 %). La tasa de supervivencia libre de progresión estimada (SLPR) a las 24 semanas fue del 50 % en los grupos de tratamiento de 1 mg/kg y del 67 % en los grupos de tratamiento de 10 mg/kg de BMS-936558.
- 10 Los resultados preliminares del estudio de Fase 1b de la terapia de combinación con BMS-936558 e ipilimumab sugieren una ventaja en la combinación de dos terapias dirigidas a los linfocitos T para sujetos con melanoma. En el grupo de tratamiento con ipilimumab 0,3 mg/kg BMS-936558 + 3 mg/kg, las respuestas se observaron en 5 de 14 sujetos evaluables (35,7 %, 1 respuesta completa y 2 respuestas parciales según los criterios modificados convencionales de la Organización Mundial de la Salud [mWHO] y 2 respuestas parciales según los criterios de mWHO relacionados con el sistema inmunitario). En el grupo de tratamiento con 1 mg/kg de BMS-936558 + 3 mg/kg de ipilimumab, las respuestas se observaron en 9 de 15 sujetos evaluables (60 %, 3 RC y 6 RP; todos según los criterios convencionales del mWHO). En el grupo de tratamiento con 3 mg/kg de BMS-936558 + 3 mg/kg de ipilimumab, Se observaron respuestas objetivas en 4 de cada 6 sujetos evaluables (66,7 %, 3 respuestas parciales según los criterios convencionales de mWHO y 1 respuesta parcial según los criterios de mWHO relacionados con el sistema inmunitario).
- 15 Se proporcionan detalles adicionales en Wolchok et al. (2013) NEJM 369(2): 122-33, y/o PCT/US2013/040764.
- 20

Ejemplo 6: Farmacología preclínica del anticuerpo anti-LAG-3 (BMS-986016)

25 BMS-986016 es un anticuerpo completamente humano específico para LAG-3 humano que se aisló de ratones transgénicos inmunizados que expresan genes de inmunoglobulina humana. Se expresa como un anticuerpo de isotipo IgG4 que incluye una mutación de bisagra estabilizadora (S228P) para la unión del receptor Fc atenuado con el fin de reducir o eliminar la posibilidad de muerte de células diana mediada por anticuerpos o complemento. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de BMS-986016 se proporcionan en las SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente.

30 La capacidad de BMS-986016 para unirse al antígeno LAG-3 humano recombinante se determinó utilizando Biacore y un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). La unión a transfectantes de LAG-3+ de primate y humano y a linfocitos T de primate o humano activadas se midió mediante citometría de flujo y análisis de Scatchard. BMS-986016 se une a LAG-3 humano con alta afinidad ($K_D = 0,12-0,5$ nM) e inhibe la unión de LAG-3 a las células que expresan su ligando, la MHC de clase II ($CI_{50}, 0,67$ nM). BMS-986016 se une a LAG-3 de cinomolgo en células CHO transfectadas y en linfocitos T de cinomolgos activadas con una afinidad más baja ($CE_{50}, 21,5-34,3$ nM) que a linfocitos T humanos activados. Una alta concentración de BMS-986016, en ausencia de coestimulación secundaria, no provoca una respuesta de citoquinas medible de células de sangre periférica humana cultivadas ni el fármaco media la muerte de células diana dependiente de anticuerpos o del complemento medible. BMS-986016 promueve la activación de un hibridoma de linfocitos T de ratón específico de antígeno que expresa LAG-3 humano en co-cultivo con una célula presentadora de antígeno positivo para el MHC de clase II. Además, BMS-986016 mejora la activación de linfocitos T humanas en ensayos de estimulación de superantígenos cuando se añade solo o en combinación con BMS-936558 (anticuerpo anti-PD-1).

Ejemplo 7: Toxicidad del anticuerpo anti-LAG-3 (BMS-986016) solo o en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 (BMS-936558)

Se realizaron los siguientes estudios de toxicología preclínica:

50 A. Estudio farmacodinámico y de toxicidad de la combinación exploratoria intravenosa (QW) intermitente en monos *Cynomolgus* con anticuerpo anti-LAG3.1 (un precursor de BMS-986016) y BMS-936558

Los resultados clave fueron los siguientes. Anti-LAG3.1 administrado a 50 mg/kg/semana, solo o en combinación con 50 mg/kg/semana de BMS-936558, no dio lugar a ningún cambio adverso. El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) para el agente único anti-LAG3.1 se consideró que era de 50 mg/kg/semana ($AUC [0-168h] = 231.000$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), y NOAEL para anti -LAG3.1 en combinación con 50 mg/kg/semana de BMS-936558 se consideró que era 50 mg/kg/semana (AUC media anti-LAG3.1 $[0-168h] = 210.000$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; AUC media de BMS-936558 $[0-168h] = 159.500$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$).

60 B. Estudio de toxicidad de combinación intravenosa de cuatro semanas que cumple con GLP en monos *Cynomolgus* con una recuperación de 6 semanas con BMS-986016 y BMS-936558

Los resultados clave fueron los siguientes. El agente único BMS-986016 administrado a una dosis de hasta 100 mg/kg/semana no produjo cambios adversos. El agente único BMS-936558 administrado a 50 mg/kg/semana produjo una inflamación linfoplasmocítica no reversible de leve a mínima del plexo coroideo del cerebro, que se consideró no adversa dada la menor gravedad e incidencia de la inflamación linfoplasmocítica en comparación con el tratamiento

combinado con BMS-986016 y BMS-936558, falta de vasculitis o destrucción tisular, y ausencia de manifestaciones clínicas durante el curso del tratamiento. La administración combinada de BMS-986016 y BMS-936558 (100 y 50 mg/kg/semana, respectivamente) dio lugar a 1 macho moribundo de 9 monos el día 29 del estudio. De los días 26 a 29, este mono presentó temperatura corporal elevada, escalofríos, secreción nasal roja o clara, cambios fecales (heces no formadas, escasas o ausentes), comportamiento de alimentación disminuido, deshidratación leve, estornudos, disminución de la actividad y postura encorvada. Después de 2 días de atención veterinaria y tratamiento antibiótico, este animal no mostró ninguna mejora y se le sacrificó el día 29 por mal estado clínico.

No hubo resultados notables en la necropsia. Los hallazgos histopatológicos en este mono incluyeron: ligera inflamación linfoplasmocítica del plexo coroideo; inflamación linfocítica mínima a moderada de la vasculatura del parénquima cerebral, meninges, médula espinal (cervical y lumbar); y una inflamación de células mixtas de mínima a moderada el epidídimo, las vesículas seminales y los testículos. Los cambios en la patología clínica indicaron disminuciones en el recuento de glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina y hematocrito cuya causa no estaba clara y un aumento en el fibrinógeno que se correlaciona con la inflamación observada en el sistema nervioso central (SNC) y el tracto reproductivo masculino.

Los hallazgos histopatológicos adicionales tras la administración combinada de BMS-986016 y BMS-936558 (100 y 50 mg/kg/semana, respectivamente) se limitaron a una inflamación linfoplasmocítica no reversible de mínima a leve del plexo coroideo en el cerebro en 7 de los 8 monos restantes e inflamación linfocítica mínima de la vasculatura del parénquima cerebral en 1 de los 8 monos restantes, cuya reversibilidad no pudo evaluarse.

El NOAEL para el agente único BMS-986016 se consideró que era 100 mg/kg/semana (AUC media [0-168h] = 474.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$); El NOAEL para el agente único BMS-936558 se consideró que era 50 mg/kg/semana (AUC media [0-168h] = 193.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$); El NOAEL para la combinación de BMS-986016 y BMS-936558 no se determinó. Sin embargo, la terapia de combinación fue generalmente bien tolerada y se observaron signos clínicos de toxicidad en solo 1 de 9 monos (aproximadamente el 10 %). Por lo tanto, 100/50 mg/kg/semana BMS-986016/nivolumab (media BMS-986016 AUC [0-168h] = 514.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; la media de nivolumab AUC [0-168h] = 182.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) se consideró la STD10.

Las dosis administradas (100 mg/kg BMS-986016 y 50 mg/kg BMS-936558) son ≥ 10 veces más altas que las dosis máximas propuestas para el estudio actual. La dosis de partida de 20 mg (0,25 mg/kg) para la monoterapia con BMS-986016 (Parte A) es menor que 1/10 del equivalente humano del NOAEL de mono cynomolgus (636 mg; 8,0 mg/kg), y está por debajo del HED después de un ajuste lineal de la exposición objetivo de NOAEL para la estimación de la diferencia de afinidad más alta de 265 veces (24 mg; 0,30 mg/kg). El múltiplo de seguridad calculado para las exposiciones a la dosis inicial de 20 mg (0,25 mg/kg) es 315 veces, basado en el NOAEL de mono cynomolgus de 100 mg/kg/semana sin tener en cuenta las diferencias de afinidad.

La dosis de partida de 3 mg (0,03 mg/kg) para BMS-986016 para la terapia de combinación (Parte B) se basa en un ajuste lineal del STD10 del mono cynomolgus para la estimación de la diferencia de afinidad más alta de 265 veces con 10 veces más factor de seguridad. La dosis de partida máxima recomendada (MRSD) para BMS-986016 basada en una STD10 de 100 mg/kg/semana es de 0,03 mg/kg en humanos. La dosis de partida de 80 mg (1 mg/kg) para BMS-936558 para la terapia de combinación (Parte B) se basa en los parámetros PK de BMS-936558 humanos conocidos con un factor de seguridad 10 veces mayor. La MRSD para BMS-936558 basado en el STD10 del mono cynomolgus de 50 mg/kg/semana es de 4,3 mg/kg en humanos, y se ha reducido aún más para identificar una dosis con niveles aceptables de acontecimientos adversos.

C. Estudio de reactividad cruzada de tejido que cumple con GLP en tejidos de mono humano y de Cynomolgus selectos con BMS-986016.

Se observó una tinción positiva con BMS-986016-FITC en la membrana plasmática o en los gránulos de la membrana plasmática después de los tejidos humanos: leucocitos mononucleares de la vejiga urinaria, células sanguíneas, colon - agrandamiento del intestino, ojos, esófago, intestino delgado, estómago, riñón, de pulmón, ganglio linfático, placenta, glándulas salivales, piel, bazo, timo, amígdalas, útero - cérvix y útero - endometrio; y células hematopoyéticas de la médula ósea. Además, la tinción con BMS-986016-FITC se observó en el citoplasma del epitelio de células endocrinas hipofisarias humanas. Dentro del panel limitado de tejidos de mono cynomolgus evaluados, la tinción con BMS-986016-FITC se observó en la membrana plasmática o gránulos de membrana plasmática de los leucocitos mononucleares del bazo. Con informes científicos de células que expresan LAG-3 en centros germinales y áreas de linfocitos T interfoliculares de tejidos linfoides humanos normales (ganglios linfáticos, amígdalas, bazo, timo, médula ósea y tejido linfoide asociado a la mucosa) y con la morfología y distribución de los linfocitos, se anticipó la tinción de leucocitos mononucleares y células hematopoyéticas con BMS-986016-FITC en este estudio (en tejidos de monos cynomolgus humanos). Dado que el ARNm de LAG-3 se expresa en la hipófisis humana y se observó tinción de LAG3.1-G4P-FITC en la adenohipofisis de la hipófisis humana en un estudio piloto de reactividad cruzada de tejidos, también se anticipó la tinción con BMS-986016-FITC del citoplasma del epitelio de células endocrinas hipofisarias humanas y los gránulos citoplasmáticos. Aunque no se espera que BMS-986016 tenga acceso al compartimento citoplasmático *in vivo* y los estudios de toxicología de dosis repetidas en monos no mostraron efectos en la glándula pituitaria, estos hallazgos pueden ser de importancia clínica.

D. Evaluación de la liberación de citocinas in vitro y de la activación de linfocitos con BMS-986016 utilizando células mononucleares de sangre periférica humana.

- 5 BMS-986016 no indujo la liberación de citoquinas cuando se presentó a PBMC humanas independientemente de la concentración, el donante o el tiempo de incubación. Los niveles de citoquinas observados fueron en o cerca del límite inferior de ensayo de la cuantificación sin evidencia de dependencia de la dosis o patrón entre los donantes (IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-10, IL-12p70 e IFN- γ) o generalmente se superponen con los niveles de citoquinas de PBMC incubadas con controles negativos (IL-6, IL-8, TNF- α).
- 10 Consistente con la falta de liberación de citocinas, no hubo evidencia de que BMS-986016 indujera la activación de linfocitos T o células NK, medido por la expresión superficial de CD25 y CD69. Los niveles de expresión de estos marcadores en los linfocitos T y las células NK después de la estimulación con BMS-986016 fueron similares a los observados en la estimulación con controles negativos.
- 15 En general, estos datos indican que BMS-986016 no posee un potencial agonista para inducir la activación celular de T o NK o la liberación de citoquinas.

Ejemplo 8: Farmacocinética preclínica del anticuerpo anti-LAG-3 (BMS-986016)

- 20 De conformidad con las directrices reglamentarias para productos farmacéuticos derivados de la biotecnología (ICH Armonized Tripartite Guideline, S6 (R1) Evaluación de seguridad preclínica de productos farmacéuticos derivados de biotecnología. Conferencia Internacional sobre Armonización, 2011), no se han realizado estudios de metabolismo con BMS-986016 en animales. La degradación *in vivo* esperada de los anticuerpos monoclonales (mAb) es para pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías bioquímicas que son independientes de las enzimas del citocromo P450.
- 25 BMS-986016 demostró propiedades farmacocinéticas (PK) favorables en monos cynomolgus. A partir de estudios de dosis única y de dosis repetidas de dosis intravenosas, BMS-986016 decayó bi-exponencialmente y la exposición fue aproximadamente proporcional a la dosis. El aclaramiento sistémico (CLTp) varía de 0,12 a 0,22 ml/h/kg y una semivida terminal (T-HALF) de 133 a 414 horas. El volumen de distribución en estado estacionario (Vss) fue de 62 a 72 mL/kg, lo que sugiere una distribución limitada fuera del plasma. Se detectaron anticuerpos anti-BMS-986016 en algunos monos, pero la presencia de anticuerpos anti-BMS-986016 pareció no tener impacto en la exposición a BMS-986016.
- 30

- 35 **Ejemplo 9:** Inhibición del crecimiento tumoral *in vivo* mediante tratamiento combinado con anticuerpo anti-LAG-3 y anticuerpo anti-PD-1

- Se realizó un experimento en un modelo de tumor murino para probar la hipótesis de que la combinación de anti-LAG-3 y anti-PD-1 potenciaría la eficacia antitumoral. Estos estudios evaluaron la inhibición del crecimiento tumoral en modelos de tumores singénicos (fibrosarcoma Sa1N y adenocarcinoma de colon MC38) y monitorizaron la aceleración de la autoinmunidad en el modelo de diabéticos no obesos (NOD). La administración de anticuerpos anti-LAG-3 dio como resultado tanto una inhibición global del crecimiento tumoral como un aumento en el número de ratones libres de tumores (TF) en esos grupos de tratamiento, como se muestra en la figura 1. El anticuerpo anti-LAG-3 administrado en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 proporcionó una actividad antitumoral aumentada por encima de la actividad de cualquiera de los agentes por separado. Por ejemplo, en modelos de múltiples tumores de Sa1N, el anticuerpo anti-LAG-3 dio como resultado 20 % -30 % de ratones TF en comparación con el control y los ratones tratados con anticuerpo anti-PD-1 (0 % -10 % de ratones TF), mientras que la combinación de anticuerpos anti-LAG-3 y anti-PD-1 dio como resultado un 60 % -90 % de ratones TF. En el modelo MC38, el anticuerpo anti-LAG-3 mostró una modesta inhibición del crecimiento del tumor solo, pero cuando se administra en combinación con el anticuerpo anti-PD-1, dio como resultado una actividad antitumoral aumentada por encima de la observada para el anticuerpo anti-PD-1 solo (80 % frente a 40 % de ratones TF, respectivamente).
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 10: Ensayo de fase 1 en pacientes con tumores sólidos

- 55 Un ensayo de fase 1 de anticuerpos anti-LAG-3 (BMS-986016) y anticuerpos anti-PD-1 (BMS-936558) se realiza en pacientes con tumores sólidos avanzados para demostrar la eficacia de la administración de BMS-986016 y BMS-936558 como tratamiento combinado.

1. Objetivos

- 60 El objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad y la tolerabilidad de BMS-986016 administrada en combinación con BMS-936558 e identificar toxicidades limitantes de la dosis (TLD) y la dosis máxima tolerada (DMT) de la combinación, En sujetos con tumores sólidos avanzados.

- 65 Los objetivos secundarios incluyen evaluar la actividad antitumoral preliminar de la combinación de BMS-986016 y BMS-936558 en sujetos con tumores sólidos avanzados, caracterizando la farmacocinética (PK) de BMS-986016 y BMS-936558 cuando se coadministra, monitorizando la inmunogenicidad de BMS-986016 y BMS-936558

administrados como terapia combinada, y evaluando el efecto de BMS-986016 y BMS-936558 en el QT corregido ("QTc"). Los objetivos exploratorios adicionales incluyen evaluar los efectos farmacodinámicos de la terapia de combinación BMS-986016 y BMS-936558 basada en biomarcadores seleccionados en muestras de sangre periférica y biopsia de tumor, caracterizar la función de los linfocitos T durante la terapia de combinación BMS-986016 y BMS-936558, evaluar la supervivencia global característica a 2 años en sujetos tratados con BMS-986016 y BMS-936558, explorar la actividad antitumoral preliminar de la terapia de combinación BMS-986016 y BMS-936558 en sujetos con tumores sólidos avanzados, caracterizar la farmacocinética y las relaciones de exposición-respuesta en sujetos tratados con BMS-986016 y BMS-936558, e investigar la relación entre la eficacia clínica y los biomarcadores periféricos y tumorales seleccionados.

2. Diseño y duración del estudio

Este es un estudio abierto de fase 1 de BMS-986016 administrado como agente único y en combinación con BMS-936558 (nivolumab) a sujetos con tumores sólidos avanzados. El estudio se realiza en 3 partes. La Parte A y la Parte B consisten en un diseño de aumento de dosis de 3 + 3 + 3 con BMS-986016 administrado como un agente único (Parte A) o en combinación con BMS-936558 (Parte B) en sujetos con tumores sólidos avanzados. El tratamiento en la Parte B se inicia con la decisión de escalar a la cohorte de tercera dosis en la Parte A (de acuerdo con las reglas de escalado de dosis). Posteriormente, la escalada en las 2 partes procede en paralelo. En ningún momento la dosis de BMS-986016 administrada en combinación con BMS-936558 (Parte B) excede las dosis de BMS-986016 que se ha demostrado previamente que son seguras en el brazo de aumento de la dosis de monoterapia (Parte A). La Parte C consiste en la expansión de cohortes en 6 poblaciones con restricción de enfermedad de aproximadamente 16 sujetos cada una, con BMS-986016 administrado en combinación con BMS-936558. El tratamiento en la Parte C se inicia cuando se ha determinado la dosis máxima tolerada (DMT) (o la dosis máxima administrada (DMA) si no se determina la DMT) para la Parte B. Las dosis seleccionadas para la Parte C no exceden la DMT o la DMA de la Parte B, pero la determinación de la dosis puede incorporar la evaluación de otros datos, incluyendo datos de las toxicidades y PK y farmacodinámicos de las Partes A y B. En la Figura 2 se proporciona un esquema del estudio.

Los sujetos completan hasta 4 periodos del estudio de la siguiente manera: Selección (hasta 28 días), Tratamiento (hasta un máximo de doce ciclos de 8 semanas de terapia de estudio), Seguimiento clínico (135 días) y Seguimiento de supervivencia (hasta 2 años después de la primera dosis del fármaco del estudio; en casos seleccionados se podría considerar un período de seguimiento más prolongado si se observa una señal de eficacia). Durante este periodo, la imagen diagnóstica puede realizarse cada 12 semanas hasta la progresión en sujetos en los que se suspende el tratamiento debido a RC, y en sujetos con RP al final del Ciclo 12.

El período de tratamiento consiste en hasta doce ciclos de tratamiento de 8 semanas. Cada ciclo de tratamiento consiste en 4 dosis de BMS-986016 solo (Parte A) o en combinación con BMS-936558 (Partes B y C), administrados los días 1, 15, 29 y 43 de cada ciclo de tratamiento. En las Partes B y C, cuando ambos anticuerpos se administran en combinación, el nivolumab se administrará primero, seguido de BMS-986016 dentro de los 30 minutos posteriores a la finalización de la infusión de nivolumab. La respuesta del tumor se evalúa utilizando los criterios RECIST v1.1. A los sujetos se les permite continuar la terapia de estudio hasta: (1) respuesta completa confirmada (RC), (2) finalización del número máximo de doce ciclos de 8 semanas, (3) enfermedad progresiva (EP), (4) deterioro clínico y/o (5) cumplimiento de otros criterios de interrupción. Se permite el tratamiento más allá de la progresión en sujetos seleccionados con EP inicial definida por RECIST v1.1 que reciben un beneficio clínico y toleran el tratamiento. Los sujetos que interrumpen el tratamiento entran en un período de seguimiento clínico de 135 días.

Después de la finalización del período de seguimiento clínico, los sujetos entran en el período de seguimiento de supervivencia. Durante este periodo, se realizan visitas clínicas o contacto telefónico cada 12 semanas para evaluar el estado de supervivencia. La duración de este periodo es de hasta 2 años después de la primera dosis del fármaco del estudio, aunque se considera un período de seguimiento más largo en los casos seleccionados si una señal de eficacia es evidente. Los sujetos en el período de seguimiento de supervivencia que tienen progresión de la enfermedad pueden recibir terapia dirigida por el tumor, según sea necesario. En la Figura 3 se representa un esquema de estudio.

Las evaluaciones, incluyendo exploraciones físicas, mediciones de las constantes vitales, ECG de 12 derivaciones y evaluaciones de laboratorio clínico, se realizan en momentos seleccionados a lo largo del intervalo de dosificación. Los sujetos se vigilan estrechamente para detectar acontecimientos adversos a lo largo del estudio. Las muestras de sangre se recogen hasta 4 horas después del inicio de la administración del fármaco del estudio para el análisis farmacocinético.

Se permite a los sujetos continuar la terapia durante hasta doce ciclos de 8 semanas o hasta que se confirme la respuesta completa, enfermedad progresiva, deterioro clínico o cumplimiento de los criterios de interrupción. Los sujetos pueden estar en el estudio por un total de hasta aproximadamente 2,3 años, incluyendo un período de selección de 28 días, hasta doce ciclos de tratamiento de 8 semanas, un período de seguimiento clínico de 135 días y hasta 2 años de seguimiento para la supervivencia (a partir de la primera dosis del fármaco del estudio). Se espera que la duración total del estudio sea de aproximadamente 5 años desde el momento de la primera visita del primer sujeto hasta el seguimiento de supervivencia requerido del último sujeto inscrito.

3. Escalada de la dosis

Parte A

- 5 En la parte A, se utiliza un diseño 3 + 3 + 3 para evaluar la seguridad de BMS-986016 administrado como agente único. Un cuarto sujeto puede inscribirse al comienzo de una cohorte de aumento de dosis, si el sujeto puede comenzar el primer día de la dosificación en aproximadamente una semana del tercer sujeto en la misma cohorte de dosis. Las dosis durante el aumento de la dosis se proporcionan en las Figuras 2A y 2B y en la Tabla 1 (expuestas más adelante).
- 10 Tres sujetos (o 4, si corresponde) se tratan inicialmente en cada cohorte de dosis. En la cohorte de dosis 1, cada uno de los primeros 3 sujetos (o 4, si corresponde) se designa como sujetos centinelas y comienza un tratamiento con al menos 5 días de diferencia. No se requiere que los sujetos en cohortes posteriores observen el intervalo de 5 días entre las fechas de inicio del tratamiento. La escalada de dosis en la Parte A procede de la siguiente manera:
- 15 • Si 0 de los primeros 3 sujetos (o 4, si corresponde) experimentan una toxicidad limitante de la dosis (TLD) dentro del intervalo de evaluación de la TLD, una nueva cohorte de 3 sujetos (o 4, si corresponde) se trata al siguiente nivel de dosis más alto.
 - Si 1 de 3 sujetos (o 4, si corresponde) experimenta una TLD dentro del intervalo de evaluación de la TLD, dicha cohorte se amplía a 6 sujetos.
 - 20 • Si 2 de 6 sujetos experimentan una TLD dentro del intervalo de evaluación de la TLD, dicha cohorte se amplía a 9 sujetos.
 - Si ≥ 2 de 3 (o 4, si corresponde), ≥ 3 de 6, o ≥ 3 de 9 sujetos experimentan TLD dentro de una cohorte de dosis durante el intervalo de evaluación de la TLD, entonces se determina que el nivel de dosis ha excedido la DMT.

Tabla 1: Programa de escalado de dosis para la Parte A - BMS-986016 en Monoterapia

Número de cohorte de dosis	Total de sujetos	Dosis de BMS-986016 (IV; mg)
1	n = aproximadamente 3-9	20
2	n = aproximadamente 3-9	80
3	n = aproximadamente 3-9	240

25

(continuación)

Número de cohorte de dosis	Total de sujetos	Dosis de BMS-986016 (IV; mg)
4	n = aproximadamente 3-9	800
Total	N = aproximadamente 12-36	

Antes de declarar la DMT (o DMA), cualquier cohorte previamente establecida como segura se amplía para obtener experiencia adicional o para investigar niveles de dosis intermedios a los definidos en el protocolo. Reglas de escalada de dosis (tamaño de la cohorte, intervalo de evaluación de la TLD, criterios de expansión de la cohorte, etc.) se aplican a estas cohortes ampliadas o adicionales. Un máximo de 9 sujetos están inscritos en cualquier cohorte de dosis adicional o ampliada.

No se permiten escaladas de dosis dentro del sujeto. Si se encuentra que un nivel de dosis excede el DMT, los sujetos inscritos en ese nivel de dosis se tratan con una dosis más baja.

10 Parte B

El tratamiento en la Parte B se inicia después de tomar la decisión de escalar a la cohorte de tercera dosis en la Parte A (de acuerdo con las reglas de escalado de dosis). Posteriormente, la escalada en las 2 partes procede en paralelo. En ningún momento la dosis de BMS-986016 administrada en combinación con BMS-936558 (Parte B) excede las dosis de BMS-986016 que se ha demostrado previamente que son seguras en el brazo de aumento de la dosis de monoterapia (Parte A). Las asignaciones de tratamiento para sujetos elegibles para la Parte A y la Parte B alternan entre las 2 partes, con sujetos tratados consecutivamente asignados a diferentes partes a través del sistema interactivo de respuesta de voz (SIRV) siempre que sea posible. Si no hay aberturas disponibles en la parte a la que se asigna el sujeto mediante este algoritmo, se asigna al sujeto a la siguiente cohorte o parte abierta. Como en la Parte A, en la Parte B también se utiliza un diseño 3 + 3 + 3 para evaluar la seguridad del BMS-986016 administrado en combinación con nivolumab. Un cuarto sujeto puede inscribirse al comienzo de una cohorte de aumento de dosis, si el sujeto puede comenzar el primer día de la dosificación en aproximadamente una semana del tercer sujeto en la misma cohorte de aumento de dosis. Las dosis evaluadas durante el aumento de la dosis se proporcionan en las Figuras 2A y 2B y en la Tabla B (expuestas más adelante). Como en la Parte A, cada uno de los primeros 3 sujetos (o 4, si corresponde) en la cohorte de la primera dosis en la Parte B se designará como sujetos centinelas y comenzará el tratamiento con al menos 5 días de diferencia.

Tabla 2: Programa de escalada de dosis para la Parte B - BMS-986016 en combinación con BMS-936558

Número de cohorte de dosis	Total de sujetos	Dosis de BMS-986016 (IV; mg)	Dosis de BMS-936558 (IV; mg)
1	n = aproximadamente 3-9	3	80
2	n = aproximadamente 3-9	3	240
3	n = aproximadamente 3-9	20	240
4	n = aproximadamente 3-9	80	240
5	n = aproximadamente 3-9	240	240
Total	N = aproximadamente 15-45		

Tres sujetos son tratados inicialmente en cada cohorte de dosis. En la cohorte de dosis 1, cada uno de los 3 primeros sujetos, designados como sujetos centinela, comienza el tratamiento con al menos 5 días de diferencia. No se requiere que los sujetos en cohortes posteriores observen el intervalo de 5 días entre las fechas de inicio del tratamiento.

La escalada de la dosis en la Parte B continúa como se describe en la Parte A. Si se excede la DMT en la Cohorte de dosis 2, la cohorte posterior se trata con 20 mg de BMS-986016 y 80 mg de BMS-936558. Si se encuentra que esta combinación de dosis es segura, la escalada procede a las dosis de BMS-986016 previamente definidas, manteniendo la dosis de BMS-936558 a 80 mg.

Si no se llega a la DMT a través de la cohorte de dosis 5, las cohortes adicionales de BMS-986016 administradas en combinación con BMS-936558 se consideran basándose en la experiencia de seguridad agregada durante el aumento de la dosis.

Antes de declarar la DMT (o DMA), cualquier cohorte previamente establecida como segura se amplía para obtener experiencia adicional o para investigar niveles de dosis intermedios a los definidos en el protocolo. Reglas de escalada de dosis (tamaño de la cohorte, intervalo de evaluación de la TLD, criterios de expansión de la cohorte, etc.) se aplican a estas cohortes ampliadas o adicionales. Un máximo de 9 sujetos están inscritos en cualquier cohorte de dosis adicional o ampliada.

No se permiten escaladas de dosis dentro del sujeto. Si se encuentra que un nivel de dosis excede el DMT, los sujetos inscritos en ese nivel de dosis se reducen a una dosis más baja.

5 4. Expansión de la cohorte

El propósito de la expansión de la cohorte es reunir información adicional sobre seguridad, tolerabilidad, eficacia preliminar, farmacocinética y farmacodinámica sobre la combinación de BMS-986016 y BMS-936558. Las dosis seleccionadas para la Parte C no exceden la DMT (o la DMA si no se determina la DMT) en la Parte B, pero pueden incorporar la evaluación de otros datos que incluyen toxicidades y PK y datos farmacodinámicos de las Partes A y B. Las dosis incluyen dosis intermedias a las evaluadas en la Parte B. El modelado se utiliza para ayudar a informar la selección del nivel de dosis de combinación para llevar a cabo en la Parte C si se elige una dosis por debajo de la DMT. Seis cohortes de expansión están restringidas a los tipos de tumores que se enumeran a continuación en las Tablas 3A y 3B. La evaluación continua de los acontecimientos de toxicidad en las expansiones de cohortes se realiza a lo largo de la inscripción en las cohortes de expansión. Si, en cualquier momento, la tasa agregada de toxicidades relacionadas con el tratamiento que cumplen con los criterios de la DLT supera el 33 % en todos los sujetos tratados en la expansión de cohorte de la Parte C, se interrumpen inscripciones adicionales. Dependiendo de la naturaleza y el grado de la toxicidad y después de evaluar la relación riesgo: beneficio, se inicia una nueva dosis o dosis para todas las cohortes a un nivel de dosis más bajo previamente probado o en un nivel de dosis intermedio a niveles de dosis más bajos previamente probados.

Tras la determinación de la DMT (o la DMA si no se determina la DMT) en la Parte A, una cohorte de monoterapia BMS-986016 se evalúa en la expansión de la cohorte. Esta cohorte de expansión está restringida al tipo o tipos de tumores que responden a la monoterapia con BMS-986016. La dosis seleccionada para la expansión de la monoterapia no excede el DMT de la Parte A (o DMA si no se determina el DMT) e incorpora la evaluación de otros datos, incluyendo datos de toxicidades y PK y farmacodinámicos de la Parte A. La dosis seleccionada es intermedia a las analizadas en la Parte A. El modelado se utiliza para ayudar a informar la selección del nivel de dosis a seguir en la Parte C si se elige una dosis por debajo de la DMT.

30 **Tabla 3A: Tipos de tumores elegibles para la Parte C - Combinación de expansión de cohorte**

Tipo de tumor	Total de sujetos
Melanoma: vírgenes para ICMAR ^a	aproximadamente 16
Melanoma: anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 como la terapia más reciente ^b	aproximadamente 16
CPNM ^c : vírgenes para ICMAR ^a	aproximadamente 16
CPNM ^c : anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 como la terapia más reciente ^b	aproximadamente 16
cáncer de cabeza y cuello positivo para VPH ^d virgen para ICMAR ^a	aproximadamente 16
Adenocarcinoma gástrico virgen para ICMAR ^a	aproximadamente 16
Total	aproximadamente 96

un ICMAR: regímenes de anticuerpos moduladores de células inmunitarias (tales como, pero sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137 y/o anti-OX40)
b Los sujetos con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como terapia más reciente son sujetos que no responden con progresión dentro de las 16 semanas posteriores al inicio de la terapia. El sujeto debe dar su consentimiento informado dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 y no debe haber suspendido la terapia con anticuerpos debido a toxicidad grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en estudio previo). Los sujetos con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como terapia más reciente no pueden haber estado expuestos previamente a ningún otro ICMAR.
c CPNM: cáncer de pulmón no microcítico
d VPH: virus del papiloma humano

Tabla 3B: Tipos de tumores elegibles para la Parte C - Terapia de combinación de expansión de cohorte

Tipo de tumor	Total de sujetos
Melanoma: vírgenes para ICMAR ^a	aproximadamente 16
Melanoma: terapia previa con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 o anti-PD-L1 ^b	aproximadamente 16
CPNM ^c : vírgenes para ICMAR ^a	aproximadamente 16
CPNM ^c : anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como terapia más reciente ^d	aproximadamente 16
Cáncer de cabeza y cuello virgen para ICMAR ^a	aproximadamente 16
Adenocarcinoma gástrico virgen para ICMAR ^a	aproximadamente 16
Total	aproximadamente 96

(continuación)

Tipo de tumor	Total de sujetos
<p>un ICMAR: regímenes de anticuerpos moduladores de células inmunitarias (tales como, pero sin limitación, anti-CTLA-4, y anti-PD-1 o anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-KIR, anticuerpos anti-CD137 y/o anti-OX40)</p> <p>b Los sujetos con melanoma que progresan mientras están recibiendo terapias con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 o anti-PD-L1 o después de las mismas (en regímenes secuenciales o combinados), son elegibles. Los sujetos con melanoma no elegibles en este grupo incluyen aquellos con: 1) la última dosis de la terapia con anticuerpos anti-CTLA-4 recibida dentro de los 100 días de la primera dosis de la medicación del estudio; 2) exposición previa a los ICMAR distintos de los regímenes terapéuticos con anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1 o anti-PD-L1; 3) interrupción de la terapia con los anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1 o anti-PD-L1 debido a toxicidad grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitantes de la dosis en la exposición previa).</p> <p>c CPNM: cáncer de pulmón no microcítico</p> <p>d Sujetos con CPNM cuya enfermedad progresa mientras están recibiendo terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como terapia más reciente o después de la misma. El sujeto no debe haber suspendido la terapia con anticuerpos debido a una toxicidad grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en un estudio anterior). Los sujetos con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como terapia más reciente no pueden haber estado expuestos previamente a ningún otro ICMAR.</p>	

5. Toxicidades limitantes de la dosis

5 BMS-986016 tiene el potencial de aumentar la frecuencia y la gravedad de los acontecimientos adversos descritos previamente asociados a BMS-936558, o de producir nuevas toxicidades. Con el fin de orientar las decisiones con respecto al aumento de la dosis en la Parte A y la Parte B, la toxicidad limitante de la dosis (TLD) se determina en función de la incidencia, la intensidad y la duración de los eventos adversos que están relacionados con el fármaco del estudio y que se producen dentro de los 56 días (8 semanas) a partir del inicio del fármaco del estudio (es decir, el intervalo de evaluación de la DLT, hasta completar el Ciclo 1). La gravedad de los eventos adversos se clasifica de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (CTCAE) v4.0. Con objeto de tratar a los sujetos, la TLD que se producen en cualquier momento, ya sea durante el aumento de la dosis (Parte A y Parte B) o la expansión de la cohorte (Parte C) dan como resultado la retención de todos los casos del estudio pendientes de la evaluación de la relación del acontecimiento o acontecimientos con el fármaco del estudio. Los sujetos deben cumplir los criterios de retratamiento antes de reiniciar el tratamiento del estudio.

10 Los sujetos que se retiran del estudio durante el intervalo de evaluación de la TLD por razones distintas a una TLD pueden ser reemplazados al mismo nivel de dosis. En el caso de que no se pueda administrar una infusión en una visita programada durante el intervalo de evaluación de la TLD, debe administrarse lo antes posible. Si el retraso está entre 1 y 7 días, deben realizarse los procedimientos en la visita programada original y los sujetos se considerarán evaluables para la determinación de la TLD. Si el retraso es superior a 7 días, la dosis se considerará omitida y no se reemplazará. Con el objetivo de tomar decisiones sobre la escalada de dosis desde un punto de vista de la seguridad, los sujetos se considerarán evaluables si han recibido 3 de las 4 dosis programadas de BMS-986016 en la Parte A (o 3 de 4 programas de dosis de BMS-986016 y nivolumab en la Parte B) durante el período de observación de 8 semanas, solo si la dosis olvidada fue secundaria a una enfermedad progresiva o por razones no médicas. Los sujetos no evaluables pueden reemplazarse al mismo nivel de dosis.

Las TLD hepáticas, no hematológicas y hematológicas se definen por separado, como se indica a continuación.

30 TLD no hepática

Cualquiera de los siguientes acontecimientos relacionados con el fármaco se considera una TLD no hepática:

- 35 • ALT o AST > 8 x LSN, con independencia de la duración o
- ALT o AST >5 x y ≤ 8 x LNS, que no puede retornar a ≤ Grado 1 en 2 semanas a pesar de la intervención médica, o
- Bilirrubina total >5 x LNS, o
- ALT o AST >3 x LNS y bilirrubina total concurrente > 2 x LNS

40 TLD no hematológica

Cualquiera de los siguientes acontecimientos relacionados con el fármaco se considera una TLD no hematológica:

- 45 • Dolor ocular relacionado con el sistema inmunitario de grado 2 o reducción de la agudeza visual que requiere tratamiento sistémico, o
- Dolor ocular de grado 2 o reducción de la agudeza visual que no responde a la terapia tópica y que no mejora a Grado 1 en las 2 semanas posteriores al inicio de la terapia tópica, o

- \geq Toxicidad no hepática o no hematológica de grado 3 con las excepciones que se indican a continuación.

Los siguientes acontecimientos no hematológicos de Grado 3 no se consideran TLD:

- 5 • anomalía de electrolitos de grado 3 que dura < 72 horas, no es clínicamente complicado y se resuelve espontáneamente o responde a la intervención médica convencional
- Aumento de grado 3 en la amilasa o lipasa que persiste durante <3 semanas y no se asocia a evidencia clínica o radiográfica de pancreatitis
- 10 • Náuseas o vómitos de grado 3 que duran <48 horas y se resuelven a \leq Grado 1 de forma espontánea o con intervención médica convencional
- Fiebre de grado 3 que dura <72 horas y no está asociada a compromiso hemodinámico (incluida hipotensión o evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia de la perfusión del órgano terminal)
- Endocrinopatía de grado 3 que está bien controlada con sustitución hormonal
- 15 • Brote tumoral de grado 3 (definido como dolor, irritación, o erupción que se localiza en sitios de tumor conocido o sospechado)
- Fatiga de grado 3 durante menos de 7 días

TLD hematológica

20 Cualquiera de los siguientes acontecimientos relacionados con el fármaco se considera una TLD hematológica:

- Neutropenia febril de grado 4 de cualquier duración
- Neutropenia de grado 4 que dura > 5 días
- Trombocitopenia de grado 4
- 25 • Anemia de grado 4
- Trombocitopenia de grado 3 asociada a hemorragia clínicamente significativa
- Neutropenia febril de grado 3 que dura > 48 horas
- Hemólisis de grado 3

30 6. Criterios de inclusión

Consentimiento informado escrito firmado

35 El sujeto debe firmar y fechar el formulario de consentimiento informado por escrito aprobado por la JEI/CEIC antes de llevar a cabo cualquier procedimiento relacionado con el estudio que no se considere parte de la atención estándar.

40 Consentimiento para muestras de biopsia de tumor para la escalada de dosis de la Parte A o la Parte B: El sujeto debe dar su consentimiento para permitir la adquisición de tejido tumoral incorporado en parafina y fijado con formalina (FFPE) existente, portaobjetos en bloque o sin teñir, para la realización de estudios correlativos. Si no se dispone de una muestra guardada, el sujeto debe dar su consentimiento para permitir una biopsia tumoral previa al tratamiento. En cualquier caso, el personal del estudio debe asegurarse de que el bloque de tejido o los portaobjetos existan físicamente antes de iniciar la terapia. Los sujetos que no pueden proporcionar una muestra de tumor archivada y que no han dado su consentimiento para una biopsia de tumor previa al tratamiento o no tienen lesiones accesibles no son elegibles. (Sin embargo, los sujetos cuya biopsia previa al tratamiento produce una cantidad o calidad inadecuada de tejido no son elegibles solo por esta razón).

50 Consentimiento para muestras de biopsia de tumor para la expansión de cohorte de la Parte C: Sujetos con melanoma o tumores de cabeza y cuello: Todos los sujetos de las 2 cohortes de melanoma y todos los sujetos de la cohorte de tumor de cabeza y cuello deben someterse a un tratamiento previo y biopsias durante el tratamiento; por lo tanto, los sujetos deben tener una lesión ubicada de manera que la muestra pueda obtenerse con un riesgo clínico aceptable según lo juzgue el investigador. Los sitios de biopsia para cualquier sujeto deben de ser distintos de las lesiones evaluables. Los sujetos de las cohortes melanoma y de cáncer de cabeza y cuello que no cumplan con estos criterios no son elegibles; sin embargo, los sujetos cuya biopsia de selección produce una cantidad o calidad inadecuada de tejido no son inelegibles solo por esta razón. Sujetos en las cohortes restantes (CPNM o adenocarcinoma gástrico):

55 El sujeto debe dar su consentimiento para permitir la adquisición de tejido tumoral incorporado en parafina y fijado con formalina (FFPE) existente, portaobjetos en bloque o sin teñir, para la realización de estudios correlativos. Si no se dispone de una muestra guardada, el sujeto debe dar su consentimiento para permitir una biopsia tumoral previa al tratamiento. En cualquier caso, el personal del estudio debe asegurarse de que el bloque de tejido o los portaobjetos existan físicamente antes de iniciar la terapia. Los sujetos que no pueden proporcionar una muestra de tumor archivada y que no han dado su consentimiento para una biopsia de tumor previa al tratamiento o no tienen lesiones accesibles no son elegibles. (Sin embargo, los sujetos cuya biopsia previa al tratamiento produce una cantidad o calidad inadecuada de tejido no son elegibles solo por esta razón). Las biopsias no se pueden recoger en sujetos con una sola lesión medible, aunque sea accesible.

65

Población diana

a) Los sujetos deben tener confirmación histológica o citológica de una neoplasia maligna sólida incurable que esté avanzada (metastásica y/o no resecable):

- 5
- i) Escalada de la dosis Parte A: BMS-986016 en monoterapia
- (1) Se permiten todas las histologías de tumores sólidos, excepto los sujetos con tumores primarios del SNC.
- 10 (2) Solo los sujetos sin exposición previa a regímenes de anticuerpos moduladores de células inmunitarias (ICMAR), tales como, pero sin limitación, CTLA-4, ipilimumab, tremelimumab, anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137 o anti-OX40, están permitidos;
- (3) Los sujetos deben haber recibido, y luego progresado o sufrir intolerancia, al menos un régimen de tratamiento estándar en el contexto avanzado o metastásico, si tal terapia existe.

- 15
- ii) Escalada de la dosis Parte B: BMS-986016 + BMS-936558
- (1) Se permiten todas las histologías de tumores sólidos, excepto los sujetos con tumores primarios del SNC. Los sujetos con o sin terapia previa con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 son elegibles. Como alternativa, todas las histologías de tumores sólidos vírgenes para ICMAR, tales como, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD 137 o anti-OX40, serán permitidos a excepción de los sujetos con tumores primarios del SNC.
- 20 (2) Los sujetos sin tratamiento previo con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 no pueden haber tenido una exposición previa a ningún otro ICMAR, tal como, pero sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, anticuerpos anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137 o anti-OX40. Como alternativa, Los sujetos sin terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 no pueden haber estado expuestos previamente a ningún otro ICMAR, tal como, pero sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, anticuerpos anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137 o anti-OX40.
- 25 (3) Los sujetos con CPNM cuya enfermedad progresa mientras están recibiendo terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como terapia más reciente o después de la misma. Como alternativa, los sujetos con tratamiento previo con anti-PD-1 o anti-PD-L1 como terapia más reciente:

- 30
- (a) La enfermedad no responde al tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 y se presenta con EP (por RECIST) dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento.
- 35 (b) No puede haber suspendido el tratamiento debido a una toxicidad relacionada con los anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en un estudio anterior).
- (c) Debe proporcionar el consentimiento informado dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1.
- 40 (d) No puede haber tenido una exposición previa a ICMAR, tales como, pero sin limitación, terapia con anticuerpos anti-CTLA-4, ipilimumab, tremelimumab, anticuerpos anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137 o anti-OX40.

- 45 (4) Sujetos con melanoma cuya enfermedad está progresando mientras están en tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 o anti-PD-L1 o después del mismo (a) Las terapias con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 o anti-PD-L1 podrían haberse recibido en regímenes secuenciales o combinados (b) La última dosis de la terapia con anticuerpos anti-CTLA-4 debe haberse recibido ≥ 100 días de la primera dosis de la medicación del estudio (c) No puede haber suspendido la terapia debido a síntomas graves y/o toxicidad relacionada con anticuerpos potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en un estudio anterior) (d) No puede haber tenido una exposición previa a ningún ICMAR distinto de terapia con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 o anti-PD-L1.
- 50 (5) Los sujetos deben haber recibido, y luego progresado o sufrir intolerancia, al menos un régimen de tratamiento estándar.

- 55
- iii) Expansión de la cohorte de la Parte C
- (1) Se reclutan los siguientes grupos:
- (a) Melanoma: sujetos no expuestos previamente a ICMAR
- 60 (b) Melanoma: sujetos cuya enfermedad no responde al tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como tratamiento más reciente y presentan EP (por RECIST) dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento. El sujeto debe dar su consentimiento informado dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 y no debe haber suspendido la terapia con anticuerpos debido a toxicidad grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en estudio previo). Estos sujetos no pueden haber tenido exposición previa a ningún otro ICMAR, tal como, pero sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, anticuerpos anti-PD-L2,
- 65

- anti-KIR, anti-CD137 o anti-OX40. Como alternativa, los sujetos cuya enfermedad progresa mientras recibe o después de recibir terapia con anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 o anti-PD-L1 (en regímenes secuenciales o combinados), son elegibles. La última dosis de la terapia con anticuerpos anti-CTLA-4 debe haberse recibido ≥ 100 días de la primera dosis de la medicación del estudio. Los sujetos no deben haber suspendido la terapia con anticuerpos debido a una toxicidad grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en un estudio anterior). Estos sujetos no pueden haber tenido una exposición previa a ningún ICMAR que no sea la terapia con anticuerpos anti-CTLA-4 y PD-1 o anti-PD-L1.
- (c) Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): sujetos no expuestos previamente a ICMAR
- (b) CPNM- sujetos cuya enfermedad no responde al tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como tratamiento más reciente y presentan EP (por RECIST) dentro de las 16 semanas posteriores al inicio del tratamiento. El sujeto debe dar su consentimiento informado dentro de los 60 días posteriores a la última dosis de terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 y no debe haber suspendido la terapia con anticuerpos debido a toxicidad grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en estudio previo). Estos sujetos no pueden haber tenido exposición previa a ningún otro ICMAR, tal como, pero sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, anticuerpos anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137 o anti-OX40. Como alternativa, Sujetos con CPNM cuya enfermedad progresa mientras está encendido o después de la terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 como la terapia más reciente. El sujeto no debe haber suspendido la terapia con anticuerpos debido a una toxicidad grave y/o potencialmente mortal (por ejemplo, toxicidad limitante de la dosis en un estudio anterior). Estos sujetos no pueden haber tenido exposición previa a ningún otro ICMAR, tal como, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD 137 o anti-OX40.
- (e) Tumores de cabeza y cuello asociados al VPH: sujetos no expuestos previamente a ICMAR y con positividad para el VPH tal como se define mediante positividad en inmunohistoquímica p16 (IHC) y/o positividad en hibridación in situ (ISH) de VPH-16
- (i) Histología restringida al carcinoma de células escamosas. Como alternativa, Sujetos con tumores de cabeza y cuello avanzado/metastásico - no expuestos previamente a ICMAR (i) Histología restringida a carcinoma de células escamosas.
- (f) Sujetos con adenocarcinoma gástrico no expuestos previamente a ICMAR
- (i) Se permiten sujetos HER2 (+) y HER2 (-)
- b) Los sujetos deben haber recibido, y luego progresado o sufrir intolerancia a, al menos un régimen de tratamiento estándar en el contexto avanzado o metastásico, si tal terapia existe.
- c) Los sujetos con cualquier régimen de tratamiento previo son elegibles. Los siguientes no se consideran líneas de tratamiento aparte: la adición de un compuesto a un régimen en curso, reiniciar el mismo régimen después de un descanso del fármaco o cambiar de terapia intravenosa a oral.
- d) Presencia de al menos una lesión con enfermedad medible según lo definido por los criterios RECIST v1.1 para la evaluación de la respuesta. Los sujetos con lesiones en un campo previamente irradiado como único sitio de enfermedad medible pueden inscribirse siempre que las lesiones hayan demostrado una clara progresión antes del momento del consentimiento informado y se puedan medir con precisión.
- e) Estado ECOG de 0 o 1.
- f) Esperanza de vida de ≥ 12 semanas en el momento del consentimiento informado.
- g) Función orgánica adecuada como se define por lo siguiente:
- i) Glóbulos blancos (GB) $\geq 2000/\mu\text{l}$ (estable frente a cualquier factor de crecimiento dentro de las 4 semanas de la primera administración del fármaco del estudio)
- ii) Neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{l}$ (estable frente a cualquier factor de crecimiento dentro de las 4 semanas de la primera administración del fármaco del estudio)
- iii) Plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ (no se permite la transfusión para alcanzar este nivel dentro de las 2 semanas posteriores a la primera administración del fármaco del estudio)
- iv) Hemoglobina $\geq 8.5 \text{ g/dl}$ (no se permite la transfusión para alcanzar este nivel dentro de las 2 semanas posteriores a la primera administración del fármaco del estudio)
- v) Creatinina $< 1,5 \times \text{LNS}$ o aclaramiento de creatinina $\geq 40 \text{ ml/min}$ (fórmula de Cockcroft-Gault)
- vi) ALT y AST $\leq 3 \times \text{LNS}$
- vii) Lipasa y amilasa $< 1,5 \times \text{LNS}$
- viii) bilirrubina total $\leq 1,5 \times \text{LNS}$ (excepto los sujetos con síndrome de Gilbert que deben recibir bilirrubina directa normal)
- h) Función normal de la tiroides, o estable en la suplementación hormonal
- i) Capacidad para cumplir con el tratamiento, PK, y recolección de muestras farmacodinámicas y seguimiento requerido del estudio.
- j) Re-reclutamiento del sujeto: Este estudio permite volver a reclutar a un sujeto que ha suspendido el estudio como un fracaso previo al tratamiento (es decir, el sujeto no ha sido aleatorizado/ no ha sido tratado). Si se vuelve a

reclutar, el sujeto debe volver a dar su consentimiento.

Edad y estado reproductivo

- 5 a) Hombres y mujeres, Edad \geq 18 años al momento del consentimiento informado
 b) Las mujeres en edad fértil (WOCBP) deben usar métodos anticonceptivos. Para un fármaco de estudio teratogénico y/o cuando no hay información suficiente para evaluar la teratogenicidad (no se han realizado estudios preclínicos), se requieren 2 formas de anticoncepción. Un método debe ser altamente efectivo (tasa de falla de menos del 1 % cuando se usa de manera consistente y correcta) y el segundo método también puede ser altamente efectivo. Los métodos individuales de anticoncepción deben determinarse en consulta con el investigador. Las WOCBP deben seguir las instrucciones para el control de la natalidad por un total de 24 semanas después de la última dosis del medicamento en investigación (un período de 30 días más el tiempo requerido para que el medicamento en investigación se someta a 5 semividas). Las mujeres en edad fértil (WOCBP) se definen como cualquier mujer que haya tenido menarquia y no se haya sometido a una esterilización quirúrgica (histerectomía u ooforectomía bilateral) y no sea posmenopáusica. La menopausia se define como 12 meses de amenorrea en una mujer mayor de 45 años en ausencia de otras causas biológicas o fisiológicas. Además, las mujeres menores de 15 55 años deben tener un nivel documentado de hormona estimulante del folículo sérico (FSH) $>$ 40 mUI/ml para confirmar la menopausia. Las mujeres tratadas con terapia de reemplazo hormonal, (HRT) es probable que tengan niveles de FSH suprimidos artificialmente y pueden requerir un período de lavado para obtener un nivel de FSH fisiológico. La duración del período de lavado depende del tipo de TRH utilizada. La duración del período de lavado a continuación son pautas sugeridas y los investigadores deben usar su criterio para verificar los niveles séricos de FSH. Si el nivel sérico de FSH es $>$ 40 mUI/ml en cualquier momento durante el período de lavado, La mujer puede ser considerada posmenopáusica.
 mínimo de 1 semana para productos hormonales vaginales (anillos, cremas, geles)
 25 mínimo de 4 semanas para productos transdérmicos
 mínimo de 8 semanas para productos orales
 Otros productos parenterales pueden requerir períodos de lavado de hasta 6 meses.
 c) Las mujeres deben tener una prueba de embarazo negativa en suero u orina (sensibilidad mínima de la prueba de embarazo en orina de 25 UI/l de gonadotropina coriónica humana total (hCG) o la fracción beta) dentro de las 30 24 horas previas al inicio del producto en investigación.
 d) Las mujeres no deben estar amamantando.
 e) Los hombres que son sexualmente activos con WOCBP deben usar métodos anticonceptivos. Para un fármaco de estudio teratogénico y/o cuando no hay información suficiente para evaluar la teratogenicidad (no se han realizado estudios preclínicos), se requieren 2 formas de anticoncepción. Un método debe ser altamente efectivo (tasa de falla de menos del 1 % cuando se usa de manera consistente y correcta) y el segundo método también puede ser altamente efectivo. Los hombres que son sexualmente activos con WOCBP deben seguir las instrucciones del control de la natalidad durante un total de 33 semanas después de la última dosis del medicamento en investigación (un período de 90 días más el tiempo requerido para que el medicamento en investigación se someta a 5 semividas).
 35 40 Las mujeres que no son potencialmente fértiles (es decir, que son posmenopáusicas o quirúrgicamente estériles; y los hombres azoospermicos permanentes (por ejemplo, la orquiectomía bilateral) no requieren anticoncepción. no sometidos a esterilización quirúrgica (histerectomía o bilateralooforectomía) o no son posmenopáusicas. La menopausia se define clínicamente como 6 meses de amenorrea en una mujer mayor de 45 años en ausencia de 45 otras causas biológicas o fisiológicas. Además, las mujeres menores de 55 años deben tener un nivel de hormona estimulante del folículo sérico (FSH) documentado $>$ 40 mUI/ml para confirmar la menopausia.

7. Criterios de exclusión

50 Excepciones de la enfermedad diana

Los sujetos con metástasis del SNC conocidas o sospechosas o con el SNC como único sitio de enfermedad activa se excluyen con las siguientes excepciones:

- 55 i) Se permite el reclutamiento de sujetos con metástasis cerebrales controladas. Las metástasis cerebrales controladas se definen como aquellas sin progresión radiográfica durante al menos 4 semanas después de la radiación y/o el tratamiento quirúrgico en el momento del consentimiento. Los sujetos deben haber estado sin esteroides durante al menos 2 semanas antes del consentimiento informado y no deben presentar signos ni síntomas neurológicos nuevos o progresivos.
 60 ii) Los sujetos con signos o síntomas de metástasis cerebrales no son elegibles a menos que las metástasis cerebrales se descarten mediante tomografía computarizada (TC) o imágenes de resonancia magnética (IRM).

Participación en cualquier estudio clínico previo con BMS-936558, incluyendo sujetos en los brazos de comparación, en los que la supervivencia global se enumera como el criterio de valoración principal o coprincipal y que no ha completado el análisis basado en el criterio de valoración principal.

Historial médico y enfermedades concurrentes

5 Se excluye a los sujetos con malignidad previa, excepto cáncer de piel de células basales o células escamosas adecuadamente tratado, cáncer de próstata localizado, carcinoma in situ del cuello uterino o carcinoma in situ de la vejiga, o carcinoma ductal o lobular in situ de la mama. Los sujetos con otras neoplasias malignas previas diagnosticadas más de 2 años antes (en el momento del consentimiento informado) que han recibido terapia con intención curativa sin evidencia de enfermedad durante el intervalo que se considera que presentan un bajo riesgo de recurrencia son elegibles.

10 Sujetos con alguna enfermedad autoinmune activa o antecedentes de enfermedad autoinmune conocida o sospechada, con la excepción de sujetos con vitíligo aislado, asma/atopia resuelta en la infancia, hipoadrenalismo controlado o hipopituitarismo y pacientes eutiroideos con antecedentes de enfermedad de Grave (los sujetos con hipertiroidismo controlado deben ser negativos para los anticuerpos de tiroglobulina y peroxidasa tiroidea e inmunoglobulina estimulante de la tiroides antes de la administración del fármaco en estudio).

15 Una afección médica conocida o subyacente que podría hacer que la administración del medicamento del estudio sea peligrosa para el sujeto o podría afectar negativamente a la capacidad del sujeto para cumplir o tolerar el estudio.

Requisito de oxígeno suplementario diario.

20 Enfermedad cardiovascular no controlada o significativa que incluye, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses anteriores al consentimiento, angina no controlada dentro de los 3 meses anteriores al consentimiento, cualquier historia de arritmias clínicamente significativas (tal como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o torsades de pointes), prolongación de QTc > 480 ms, historia de otra enfermedad cardíaca clínicamente significativa (es decir, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva con la clasificación funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA], pericarditis, derrame pericárdico significativo).

Requisitos relacionados con enfermedades cardiovasculares de oxígeno suplementario diario.

30 Antecedentes confirmados de encefalitis, meningitis o convulsiones no controladas en el año anterior al consentimiento informado.

Prueba de sangre positiva para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida conocida (SIDA).

35 Antecedentes cualquier hepatitis crónica como lo demuestra la prueba positiva para el anticuerpo de hepatitis A (HepA IgM) (Nota: antecedentes de infección por el virus de la hepatitis A resuelta no es un criterio de exclusión), prueba positiva para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y/o antígeno de núcleo de hepatitis B, prueba positiva para la carga viral cualitativa de la hepatitis C (por PCR).

40 Evidencia de infección activa que requiera tratamiento antibacteriano sistémico, antiviral o antifúngico ≤ 7 días antes del inicio de la terapia farmacológica del estudio.

Cualquier otra enfermedad médica aguda o crónica significativa.

45 Sujetos que no pueden someterse a una venopunción y/o tolerar el acceso venoso.

Cualquier otra razón sólida médica, psiquiátrica y/o social.

50 Cualquiera de los siguientes procedimientos o medicamentos:

Dentro de 2 semanas antes del momento del consentimiento informado: corticosteroides sistémicos o tópicos en dosis inmunosupresoras ($\geq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente), radiación paliativa y radiocirugía con cuchilla gamma en el SNC, o preparaciones de hierbas medicinales.

55 Dentro de las 4 semanas previas al estudio de la administración del fármaco: cualquier fármaco en investigación o placebo, cualquier terapia contra el cáncer (quimioterapia, productos biológicos, vacunas terapéuticas, radioterapia o tratamiento hormonal), vacunas no oncológicas que contienen virus vivos, terapia de hiposensibilización a alérgenos, factores de crecimiento, por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), eritropoyetina, cirugía mayor o bifosfonatos.

60 Dentro de las 10 semanas previas al estudio de la administración del fármaco: inhibidores del activador del receptor del ligando B del factor nuclear kappa (RANK-L).

Alergias y reacciones adversas a medicamentos

5 Historial de alergia a la terapia con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 o a otros anticuerpos monoclonales o compuestos relacionados o a cualquiera de sus componentes (por ejemplo, historial de reacciones de hipersensibilidad severas a medicamentos formulados con polisorbato 80).

Otros criterios de exclusión

10 Presos o sujetos que se encuentren encarcelados involuntariamente.

Sujetos que son detenidos obligatoriamente para el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica o física (por ejemplo, una enfermedad infecciosa).

15 Incapacidad para cumplir con las restricciones y actividades y tratamientos prohibidos.

8. Pautas para la modificación de la dosis

20 En este estudio no se permite el aumento de la dosis dentro del sujeto de BMS-986016 o BMS-936558. Con la posible excepción de que los sujetos sean tratados a un nivel de dosis que posteriormente se considere que excede la DMT, no se permite la reducción de la dosis en sujetos de BMS-986016 o BMS-936558.

En algunos casos, la historia natural de los acontecimientos adversos seleccionados asociados a la inmunoterapia puede diferir y ser más grave que los eventos adversos causados por otras clases terapéuticas. El reconocimiento y manejo tempranos mitigan la toxicidad grave.

25 Adicionalmente, los algoritmos de gestión pueden ayudar con determinadas toxicidades. Las toxicidades para las que se han desarrollado algoritmos de gestión incluyen:

- Pulmonar
- Gastrointestinal
- 30 • Hepática
- Endocrina
- Renal
- Dermatológica
- 35 • Neurológica

Los sujetos que experimentan lo siguiente deben tener todos los medicamentos del estudio:

- TLD (por definición, están relacionadas con el fármaco del estudio)
- 40 • Determinados acontecimientos adversos relacionados con el fármaco y anomalías de laboratorio relacionadas con el fármaco:
 - pneumonitis \geq Grado 1
 - 45 - anomalías en los niveles de AST, ALT \geq Grado 2, bilirrubina total, amilasa o lipasa
 - creatinina \geq Grado 2
 - diarrea o colitis \geq Grado 2
 - 50 - acontecimiento adverso neurológico \geq Grado 2
- Acontecimiento adverso, anomalía de laboratorio, o enfermedad concurrente que, a juicio del investigador, exija retrasar la dosis del fármaco de estudio.

55 Los retrasos en la dosis > 7 días se consideran perdidos y no se reemplazan.

9. Evaluaciones de seguridad

60 Los acontecimientos adversos se evalúan continuamente durante el estudio y durante 135 días después del último tratamiento. Los acontecimientos adversos se evalúan de acuerdo con la versión 4.0 del NCI CTCAE. Los acontecimientos adversos se codifican utilizando la versión más reciente del Diccionario médico para actividades reglamentarias (MedDRA) y se revisan para determinar su posible significación a e importancia.

65

10. Otros análisis

Varios marcadores tumorales serológicos, el estado de la mutación genética y otros análisis son necesarios dependiendo del tipo de tumor del sujeto como se indica a continuación en la Tabla 4. Con la excepción de los marcadores tumorales serológicos, las evaluaciones no se realizan si los resultados de laboratorio de las pruebas anteriores están disponibles.

Tabla 4: Biomarcadores por tipo de tumor

Tipo de tumor	Parte de estudio	Matriz	Análisis clínico	Evaluación	Punto de tiempo
Colorrectal	Partes A, B SOLO	Sangre	Marcador tumoral serológico	CEA ^a	Múltiple
	Partes A, B SOLO	Tejido tumoral	Estado de mutación genética	EGFR ^b K-RAS MSI ^c	Selección
Gástrico	Partes A, B, C	Sangre	Tumor serológico	CEA ^a	Múltiple
	Partes A, B, C	Tejido tumoral	cPCR en tiempo real ^e	EBV ^f	Selección
Célula germinal	Partes A, B SOLO	Sangre	Marcador tumoral serológico	βhCG ^g AFP ^h	Múltiple
Cabeza y Cuello	Parte C SOLO	Tejido tumoral	IHC y/o ISH ⁱ	VPH ^j	Selección (Eligibilidad)
Melanoma	Partes A, B, C	Tejido tumoral	Estado de mutación genética	BRAE	Selección
CPNM	Partes A, B, C	Tejido tumoral	Estado de mutación genética	ALK ^k K-RAS EGFR ^b	Selección
Ovárico	Partes A, B SOLO	Sangre	Marcador tumoral serológico	CA125 ¹	Múltiple
Próstata	Partes A, B SOLO	Sangre	Marcador tumoral serológico	PSA ^m	Múltiple

a CEA: antígeno carcinoembrionario
 b EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
 c MSI: inestabilidad del microsatélite
 d HER-2: estado 2 del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano mediante IHC y/o ISH
 e cPCR en tiempo real: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real para el gen 1 (BARF1) en el marco de lectura de BamH1-A
 f EBV: virus de Epstein-Barr
 g βhCG: Gonadotropina coriónica humana BETA
 h AFP: alfa-fetoproteína
 i IHC y/o ISH: Inmunohistoquímica p16 (IHC) y/o VPH-16 hibridación in situ (ISH)
 j VPH: virus del papiloma humano
 k ALK: linfoma anaplásico quinasa
 1 CA125: antígeno del cáncer 125
 m PSA: antígeno específico de la próstata

Medidas adicionales, incluyendo pruebas de laboratorio no requeridas por el estudio, se realizan según lo indicado clínicamente. Se registran los resultados de todas las pruebas de laboratorio requeridas por este protocolo.

11. Evaluaciones de eficacia

La eficacia se evalúa en las Partes A y B (escalada de dosis), así como en la Parte C (expansión de cohorte). Se determinan los cambios en las mediciones del tumor y la respuesta del tumor en el momento de cada evaluación. La evaluación basal durante el período de selección requiere tomografías computarizadas o resonancias magnéticas del tórax, abdomen, pelvis y otras regiones anatómicas según lo indicado por el tipo de tumor y/o la historia de la enfermedad del sujeto individual. Los puntos de tiempo posteriores requieren exploraciones del tórax, abdomen y pelvis, así como otras regiones anatómicas que se escanearon en la línea de base según el tipo de tumor y/o la historia de la enfermedad del sujeto individual. De lo contrario, se requieren exploraciones del cerebro según lo indicado clínicamente.

El análisis de los criterios de valoración de la respuesta se realiza de acuerdo con los criterios de respuesta relacionados con el sistema inmunológico, irRECIST que refleja la experiencia clínica con otras inmunoterapias dirigidas por linfocitos T en las que se observaron respuestas objetivas y duraderas en sujetos después de la progresión y sin intervención de un tratamiento alternativo contra el cáncer (Wolchok JD, *et al.*, *Clin. Can. Res.* 2009; 15(23):7412-7420). La mejor respuesta general del sujeto individual (BOR), la duración de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la duración de la respuesta (DOR) se calculan según corresponda.

El estado del tumor se evalúa al inicio del estudio, durante el tratamiento (cada 8 semanas) durante hasta doce ciclos de terapia de 8 semanas, y una vez durante el seguimiento. Las tomografías computarizadas y las resonancias magnéticas se leen y evalúan localmente según RECIST v1.1. Todas las pruebas de imagen se anonimizan y se archivan en su formato nativo de Imagen Digital y Comunicaciones en Medicina (DICOM) como parte del archivo de estudio del sujeto.

Las evaluaciones de eficacia incluyen la ORR (por ejemplo, PR + CR), DOR y SLPR en puntos de tiempo característicos (por ejemplo, 24 semanas), basados en la evaluación de la respuesta del tumor utilizando irRECIST y RECIST v1.1. Supervivencia global a 2 años característica (SG).

12. Evaluaciones farmacocinéticas

Se recogen muestras de suero para la farmacocinética BMS-986016 y las evaluaciones de anticuerpos antidrogas (ADA) para todos los sujetos. Las muestras de suero para la farmacocinética de BMS-936558 y las evaluaciones de ADA para todos los sujetos incluidos en la Parte B y C. Las muestras de suero se analizan para BMS-986016 y BMS-936558 mediante un inmunoensayo validado. Además, las muestras de suero seleccionadas se analizan mediante un método ortogonal exploratorio (por ejemplo, cromatografía de líquidos [LC] -espectrometría de masas [MS]/MS) que mide el total de BMS-986016 y/o BMS-936558.

13. Evaluación exploratoria de biomarcadores

La farmacodinámica del tratamiento con BMS-986016 administrado solo o en combinación con BMS-936558 se evalúa cuantificando los biomarcadores en la sangre periférica y el tejido tumoral en los primeros 3 sujetos inscritos en cada nivel de dosis durante el aumento de la dosis (Partes A y B) y en los sujetos con melanoma y cánceres de cabeza y cuello durante las fases de expansión de la cohorte (Parte C) del estudio. En las Tablas 5-6 más adelante se proporcionan programas detallados de evaluaciones farmacodinámicas. Los detalles sobre los requisitos de tejidos tumorales para sujetos en las Partes A, B y C del estudio se proporcionan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 5A: Parte A y B (Escalada de dosis) - Programa de muestreo de biomarcadores (SOLO para los primeros 3 sujetos en cada nivel de dosis)

Tiempo de recolección	Suero	PBMC		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles (biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado/Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Archivo de un tejido	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Selección				X		

(continuación)

Tiempo de recolección	Suero	PBMC		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles (biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado / Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Archivo de un tejido	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Ciclo 1						
Día 1	X	X	X		X	X
Día 5 ^a	X					
Día 8	X	X				
Día 15	X	X			X	
Día 29	X	X			X	
Día 43	X	X	X		X	
Ciclo 2						
Día 29	X	X	X		X	
Tras la progresión						
Tras la progresión ^b	X	X	X	X	X	
una visita al día 5 puede ocurrir el día 3 o el día 4 b Opcional; recogido tras la confirmación de la EP NOTA: Todas las muestras se extraen antes de la dosis						

Tabla 5B: Parte A y B (Escalada de dosis) - Programa de muestreo de biomarcadores (SOLO para los primeros 3 sujetos en cada nivel de dosis)

Tiempo de recolección	Suero	PBMC		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles (biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado / Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Tejido de archivo	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Selección				X		
Ciclo 1						
Día 1	X	X	X		X	X
Día 5 ^a	X					
Día 8	X	X				

(continuación)

Tiempo de recolección	Suero	PBMC		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles (biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado / Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Tejido de archivo	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Ciclo 1						
Día 15	X	X			X	
Día 29	X	X			X	
Día 43	X	X	X		X	
Ciclo 2						
Día 29	X	X	X		X	
Tras la progresión						
Tras la progresión ^b	X	X	X	X	X	
Tras AA relacionado con fármaco						
Ante la aparición de neumonitis \geq grado 2 relacionada con el fármaco de AA neurológico	X	X	X			
una visita del día 5 puede ocurrir el día 3 o el día 4. La visita del día 8 puede ocurrir el día 7 o el día 9. b Opcional; recogido tras la confirmación de la EP NOTA: Todas las muestras se extraen antes de la dosis						

Tabla 6A: Parte C (Expansión de cohorte) - Programa de muestreo de biomarcadores (SOLAMENTE para sujetos con melanoma y cáncer de cabeza y cuello)

Tiempo de recolección	Suero	PBMC		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles (biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado / Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Biopsia tumoral "fresca"	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Selección				x ^a		
Ciclo 1						
Día 1	x ^b	X	X		X	X
Día 5 ^c	X					

(continuación)

Tiempo de recolección	Suero	PBMC		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles (biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado / Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Biopsia tumoral "fresca"	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Ciclo 1						
Día 8	X	X				
Día 15	X	X			X	
Día 29	X	X			X	
Día 43	X	X	X		X	
Días 50-56				x ^d		
Ciclo 2						
Día 29	X	X	X		X	
Tras la progresión						
Tras la progresión ^e	X	X	X	X	X	
<p>NOTA: Todas las muestras se extraen antes de la dosis</p> <p>^a La biopsia de tumor fresco es obligatoria para los sujetos con melanoma y cáncer de cabeza y cuello en la Parte C.</p> <p>^b Suero y plasma en el ciclo 1 día 1. Suero solo en todos los demás puntos de tiempo.</p> <p>^c La visita del día 5 puede ocurrir el día 3 o el día 4</p> <p>^d La biopsia de tumor fresco es obligatoria para los sujetos con melanoma y cáncer de cabeza y cuello en la Parte C. La biopsia se obtiene en cualquier momento durante el Ciclo 1, Semana 8 (Días 50-56) al mismo tiempo que las imágenes de diagnóstico.</p> <p>^e Opcional; recogido tras la confirmación de la EP</p>						

Tabla 6B: Parte C (Expansión de cohorte) - Programa de muestreo de biomarcadores (SOLAMENTE para sujetos con melanoma y cáncer de cabeza y cuello)

Tiempo de recolección	Suero	Plasma	PBMC ^b		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles	(Biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado / Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Biopsia tumoral "fresca"	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Selección					x ^a		
Ciclo 1							
Día 1	X	X	X	X		X	X

(continuación)

Tiempo de recolección	Suero	Plasma	PBMC ^b		Tumor	Sangre entera	
Día de estudio	Biomarcadores solubles	(Biomarcadores séricos)	Inmunofenotipado / Tetrámero (citometría de flujo/PBMC)	Ensayo funcional ex vivo (ensayo celular)	Biopsia tumoral "fresca"	Expresión génica (ARNm de sangre entera)	SNP
Selección					x ^a		
Ciclo 1							
Día 5 ^c	X						
Día 8 ^c	X		X				
Día 15	X		X			X	
Día 29	X	X	X			X	
Día 36	X		X			X	
Día 43	X	X	X	X		X	
Días 50-56					x ^d		
Ciclo 2							
Día 29	X		X	X		X	
Tras la progresión							
Tras la progresión ^e	X		X	X	X	X	
Tras AA relacionado con fármaco							
Ante la aparición de neumonitis ≥ grado 2 relacionada con el fármaco de AA neurológico	X		X	X			
<p>a La biopsia de tumor fresco es obligatoria para los sujetos con melanoma y cáncer de cabeza y cuello, parte C.</p> <p>b Muestras de PBMC solo para ser recolectadas para sujetos en los Estados Unidos, no requerido para sujetos de fuera de EE.UU.</p> <p>c La visita del día 5 puede ocurrir el día 3 o el día 4. La visita del día 8 puede ocurrir el día 7 o el día 9.</p> <p>d La biopsia de tumor fresco es obligatoria para los sujetos con melanoma y cáncer de cabeza y cuello en la Parte C. La biopsia se puede obtener en cualquier momento durante el Ciclo 1, Semana 8 (Días 50-56) al mismo tiempo que las imágenes de diagnóstico.</p> <p>e Opcional; para ser recogidos tras la confirmación de la EP.</p>							

Tabla 7: Requisitos de tejido tumoral para las partes A, B y C

Parte de estudio	Parte A y B (Escalada de la dosis)	Parte C (expansión de cohorte)	
Sujetos	TODOS los sujetos en la Parte A o B	SOLO sujetos con melanoma o tumores de cabeza y cuello	Sujetos con CPNM o adenocarcinoma gástrico SOLAMENTE
Tipo de muestra	Tejido tumoral archivado. Si la muestra archivada no está disponible, debe obtener una biopsia tumoral "fresca" antes del tratamiento	Biopsias "frescas" obligatorias (antes y después del tratamiento)	Tejido tumoral archivado. Si la muestra archivada no está disponible, debe obtener una biopsia tumoral "fresca" antes del tratamiento
Tras la progresión	Biopsia "fresca" opcional después de la confirmación de la EP	Biopsia "fresca" opcional después de la confirmación de la EP	Biopsia "fresca" opcional después de la confirmación de la EP

Biomarcadores solubles (biomarcadores séricos) - Partes A, B y C

5 Los niveles séricos de quimiocinas antes y durante el tratamiento, citoquinas y proteínas solubles asociadas a tumores se evalúan mediante técnicas que incluyen, pero sin limitación, ensayos ELISA o multiplex. Los analitos incluyen marcadores de inflamación, activación inmune, factores de crecimiento tumoral del huésped, y proteínas derivadas de tumores.

Anticuerpos antitumorales (biomarcadores séricos) - Partes A, B y C

10 El tratamiento con BMS-986016 y BMS-936558 puede resultar en la generación, o aumento, de nuevos anticuerpos existentes contra antígenos asociados a tumores. Se realiza una evaluación de los anticuerpos contra un panel de > 8000 proteínas utilizando pretratamiento y suero en tratamiento en multiplex y ELISA. Estos datos se utilizan para explorar si los anticuerpos antitumorales están asociados a la respuesta clínica y los parámetros de seguridad, así como informar la farmacodinámica de la administración de fármacos, así como información sobre la farmacodinámica de la administración del fármaco.

Inmunofenotipado (citometría de flujo/PBMC)- Partes A, B y C

20 Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se utilizan para caracterizar y cuantificar la activación y el estado regulador de las células mieloides y linfoides mediante citometría de flujo policromática. Las subpoblaciones de células caracterizadas por inmunofenotipado incluyen poblaciones de linfocitos T reguladores vírgenes, activados y agotados, y poblaciones de linfocitos T de memoria, linfocitos T reguladoras y células supresoras derivadas de mieloides.

Ensayos funcionales ex vivo (ensayo celular) - Partes A, B y C

30 Para evaluar si BMS-986016 y BMS-936558 restauran la activación y función de los linfocitos T, las PBMC están aisladas y criopreservadas. El estado funcional de los linfocitos T efectores, incluyendo, pero sin limitación, IFN- γ y granzima B, se evalúa mediante tinción citométrica de flujo.

Expresión génica en sangre periférica (ARNm de sangre entera) y expresión génica tumoral - Partes A, B y C

35 El nivel de expresión de los genes relacionados con la respuesta a BMS-986016 \pm BMS-936558 se cuantifica por micromatrices y/o análisis cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) en muestras de sangre entera y tumorales. El análisis incluye, pero no se limita necesariamente a, genes que codifican funciones efectoras estimuladas con BMS-986016 (perforina, granzima B, e IFN- γ) y genes que codifican receptores coestimulantes de linfocitos T (PD-1, PD-L1 y CTLA-4).

Análisis de ADN de tumor circulante (biomarcadores de suero (plasma)) - Parte C

45 La presencia de ADN libre de células en la sangre circulante es un fenómeno bien documentado. Se desprenden fragmentos de ADN en el torrente sanguíneo a partir de células en división durante la proliferación celular o la muerte celular. En pacientes con cáncer, una fracción de este ADN se deriva de un tumor y se denomina ADN tumoral circulante (ADNct). Aunque pequeños, los fragmentos de ADN promedian entre 180 y 200 pb y las regiones genómicas específicas se pueden amplificar con PCR. Además, varios estudios han detectado mutaciones en el ADNct que

corresponden exactamente a mutaciones del tumor original. Usando tejido y plasma de pacientes con mutaciones conductoras conocidas en melanoma o cáncer de cabeza y cuello, la tecnología BEAMing se utiliza para contar la frecuencia de mutaciones en circulación.

5 Análisis de polimorfismo de nucleótido único (SNP) - Partes A, B y C

Con el fin de identificar los polimorfismos potenciales asociados a la seguridad y la eficacia de los genes seleccionados BMS-986016, se evalúan los polimorfismos de nucleótido único (SNP). Los genes de interés incluyen, pero sin limitación, PD-1, PD-L1, MHC de clase II, LAG-3 y CTLA-4.

10

Análisis de biopsia tumoral - Partes A y B

El tejido tumoral se recolecta de todos los sujetos en la parte de escalada de dosis del protocolo. La inmunohistoquímica se utiliza para evaluar el número y la composición de los infiltrados inmunitarios para definir los subconjuntos de células inmunitarias presentes en el tejido tumoral FFPE antes y potencialmente después de la exposición a BMS-986016 y BMS-936558. Estos análisis de IHC incluyen, pero no se limitan necesariamente a, los siguientes marcadores: CD4, CD8, LAG-3, MHC II, PD-1, PD-L1 y PD-L2. Las correlaciones entre la expresión génica y la expresión de IHC se realizan entre los análisis realizados si se considera que son informativos.

15

20 Medidas de biomarcadores basados en tumores - Parte C

Las biopsias tumorales pareadas antes y durante el tratamiento son obligatorias para todos los sujetos con melanoma o cáncer de cabeza y cuello que están inscritos en la Parte C (expansión de la cohorte). Los sujetos para los cuales no se recolectaron biopsias adecuadas antes y después del tratamiento emparejadas pueden ser reemplazados.

25

Los sujetos tienen al menos una lesión lo suficientemente grande para someterse a biopsias repetidas (biopsias antes y después del tratamiento) a través de la aguja central (calibre mínimo 18) o tienen al menos 2 lesiones distintas elegibles para biopsias con aguja central o biopsia por escisión. La longitud esperada de la aguja de biopsia debe ser superior a 5 mm. Una biopsia de punción es aceptable para las lesiones cutáneas. No se aceptan las biopsias con aspirado con aguja fina. En cada punto de tiempo se toman al menos dos biopsias de aguja gruesa, pero se recomienda la recolección de núcleos adicionales si el investigador lo considera clínicamente seguro. Se recomienda encarecidamente realizar una evaluación de la calidad de la biopsia por parte de un patólogo en el momento del procedimiento. Todas las biopsias recolectadas deben tener un informe detallado de patología presentado con la muestra.

30

35

Las muestras de biopsias tumorales se obtienen de sujetos que lo consienten antes y durante el tratamiento con BMS-986016 y BMS-936558 para caracterizar las poblaciones de células inmunitarias y la expresión de marcadores tumorales seleccionados. Las muestras de biopsia se utilizan para las siguientes evaluaciones:

40

- *Caracterización de TIL y antígenos tumorales.* La inmunohistoquímica se utiliza para evaluar el número y la composición de los infiltrados inmunitarios para definir los subconjuntos de células inmunitarias presentes en el tejido tumoral FFPE antes y después de la exposición a BMS-986016 y nivolumab. Estos análisis de IHC incluyen, pero no se limitan necesariamente a, los siguientes marcadores: CD4, CD8, LAG-3, MHC II, PD-1, PD-L1 y PD-L2. Las correlaciones entre la expresión génica y la expresión de IHC se realizan entre los análisis realizados si se considera que son informativos.

45

- *Microdissección de captura láser.* El aislamiento del tumor y/o TIL en las secciones de FFPE se realiza mediante microdissección de captura por láser (LCM) para el perfilado de alto rendimiento de acontecimientos moleculares en el microentorno del tumor.

50

- *Caracterización del repertorio de linfocitos T.* La secuenciación del ADN se realiza en tejido tumoral FFPE antes y después del tratamiento para evaluar la composición del repertorio de linfocitos T. La baja diversidad de receptores de linfocitos T puede ser un factor de mal pronóstico de la supervivencia general en pacientes con cáncer de mama metastásico. En la actualidad, hay una mala comprensión de la diversidad de receptores de linfocitos T como factor predictor de la respuesta a la inmunoterapia. Dado que el mecanismo principal de BMS-936558 y BMS-986016 se supone que es la restauración funcional de la inmunidad antitumoral de linfocitos T. Por lo tanto, una caracterización de la diversidad del compartimiento de linfocitos T en la periferia, y dentro del tumor, en el momento basal y durante el tratamiento se realiza mediante la secuenciación del ADN de próxima generación del receptor de linfocitos T. El análisis del repertorio de linfocitos T también se realiza a partir de ADN aislado de sangre periférica para comparar el estado del tumor y el repertorio de linfocitos T periféricas antes y después del tratamiento.

55

- *Perfil de la expresión génica.* Las biopsias tumorales que se recolectan en RNAlater o reactivo similar se examinan para determinar la expresión del gen del ARNm mediante la tecnología de matriz de genes de Affymetrix y/o la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real (cPCR) para detectar la expresión de genes relacionados con el sistema inmunitario.

60

- *Citoquina in situ y expresión del regulador negativo.* Las biopsias de tumores se evalúan cuantitativamente para el ARN, incluyendo CD3, IFN- γ , LAG-3 y PD-1.

65

Los sujetos cuya biopsia de detección produce una cantidad o calidad de tejido inadecuada pueden continuar en el estudio. Si la biopsia en tratamiento no tiene éxito, los sujetos también continúan en estudio. Tales sujetos se

reemplazan para obtener 48 sujetos con biopsias de tumores pareadas adecuadas. Si los sujetos tienen una respuesta al tratamiento, las biopsias en tratamiento podrían no ser posibles. En este caso, los sujetos también continúan en estudio.

- 5 El tejido tumoral que se obtiene de estas biopsias se divide por igual en FFPE y muestras congeladas, que pueden usarse para la confirmación histológica de melanoma, así como para los ensayos enumerados anteriormente.

10 Las biopsias se realizan con anestesia local o sedación consciente. Se siguen las pautas institucionales para la realización segura de biopsias. Se realizan biopsias por escisión para obtener muestras de biopsias de tumores. Los procedimientos invasivos que requieren anestesia general no se realizan para obtener una muestra de biopsia. Sin embargo, si se realiza un procedimiento quirúrgico por indicación clínica, el exceso de tejido tumoral se utiliza para fines de investigación con el consentimiento del sujeto.

15 14. Evaluaciones de inmunogenicidad

Las muestras de suero recogidas en los puntos de tiempo se analizan mediante un ensayo de inmunogenicidad validado. Las muestras de suero seleccionadas se analizan mediante un método ortogonal exploratorio que mide el anti-BMS-986016 o el anti-BMS-936558. Los resultados potenciales generados a partir de cualquier método ortogonal son informativos para fines de exploración de tecnología y no se informan.

20 Además, las muestras de suero ad hoc designadas para evaluaciones farmacocinéticas o biomarcadores se utilizan para el análisis de inmunogenicidad, si es necesario (por ejemplo, un volumen insuficiente para una evaluación completa de inmunogenicidad o para hacer un seguimiento de un acontecimiento adverso relacionado con la sospecha de inmunogenicidad).

25 15. Acontecimientos adversos

30 Un acontecimiento adverso (AA) se define como cualquier nuevo acontecimiento médico desfavorable o empeoramiento de una afección médica preexistente en un sujeto de investigación clínica a quien se le administró un producto de investigación (medicamento) y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, una AA es cualquier signo desfavorable e involuntario (como un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente al uso del producto en investigación, se considere o no relacionado con el producto en investigación.

35 La relación causal con el fármaco en estudio está determinada por un médico y se utiliza para evaluar todos los acontecimientos adversos (AA). La relación casual puede ser una de las siguientes:

Relacionado: Existe una relación causal razonable entre la administración del fármaco del estudio y la EA.

No relacionado: No existe una relación causal razonable entre la administración del fármaco del estudio y la EA.

40 La expresión "relación causal razonable" significa que hay evidencia que sugiere una relación causal.

Acontecimientos adversos graves

45 Un acontecimiento adverso grave (AAG) es cualquier acontecimiento médico adverso que en cualquier dosis:

- da como resultado la muerte
- es potencialmente mortal (definido como un acontecimiento en el que el sujeto estaba en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento); no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más grave)
- requiere hospitalización o causa la prolongación de la hospitalización existente
- da como resultado discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- es una anomalía congénita/defecto de nacimiento
- es un acontecimiento médico importante (definido como uno o más acontecimientos médicos que pueden no poner en peligro la vida de inmediato o causar la muerte u hospitalización, pero, basado en el juicio médico y científico apropiado, puede poner en peligro al sujeto o puede requerir intervención (por ejemplo, médico, quirúrgico) para prevenir uno de los otros resultados graves enumerados en la definición anterior). Ejemplos de tales acontecimientos incluyen, pero sin limitación, tratamiento intensivo en una sala de emergencias o en el hogar para el broncoespasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones que no resultan en hospitalización.) La lesión hepática potencial inducida por fármacos (DILI) también se considera un acontecimiento médico importante.

65 Una sospecha de transmisión de un agente infeccioso (por ejemplo, patógeno o no patógeno) a través del fármaco del estudio es un AAG. Aunque el embarazo, la sobredosis, el cáncer y la posible lesión hepática inducida por fármacos (DILI) no siempre son graves por definición, estos acontecimientos deben manejarse como AAG. Cualquier componente de un criterio de valoración del estudio que se considere relacionado con la terapia del estudio (por ejemplo, la muerte es un criterio de valoración, si la muerte se produjo como anafilaxia, (la anafilaxia debe notificarse),

se notifica como AAG.

Las siguientes hospitalizaciones no se consideran AAG:

- 5 - una visita a urgencias o a otro departamento del hospital <24 horas, que no da como resultado un ingreso (a menos que se considere un acontecimiento médico importante o que ponga en peligro la vida)
- cirugía programada, planeada antes de firmar el consentimiento
- admisiones según protocolo para un procedimiento médico/quirúrgico planificado
- 10 - evaluación de salud de rutina que requiere ingreso para la línea de base/tendencias del estado de salud (por ejemplo, colonoscopia de rutina)
- admisión médica/quirúrgica que no sea para remediar la salud y planeada antes de ingresar al estudio. Se requiere la documentación correspondiente en estos casos
- 15 - la admisión encontrada para otra circunstancia de la vida que no afecta al estado de salud y no requiere intervención médica/quirúrgica (por ejemplo, falta de vivienda, insuficiencia económica, alivio para el cuidador, circunstancias familiares, razón administrativa).

Tras el consentimiento por escrito del sujeto para participar en el estudio, se recogen todos los AAG, estén o no relacionados con el fármaco del estudio, incluyendo aquellos que se consideran asociados a procedimientos especificados en el protocolo. Se recopilan todos los AAG que se producen durante el período de selección y dentro de los 135 días posteriores a la interrupción de la dosificación. Si procede, se recopilan los AAG que se relacionan con cualquier procedimiento posterior especificado por el protocolo (por ejemplo, una biopsia de piel de seguimiento). Todos los AAG son seguidos hasta su resolución o estabilización.

Acontecimientos adversos no graves

25 Un acontecimiento adverso no grave es un AA no clasificado como grave. La recopilación de información no sería sobre el AA comienza con el inicio del fármaco del estudio y continúa durante 135 días después de la interrupción de la dosificación. Los AA no graves se siguen para resolución o estabilización, o se informan como AAG si se vuelven graves. También se requiere un seguimiento para los AA no graves que causan la interrupción o la interrupción del fármaco del estudio y para aquellos presentes al final del tratamiento del estudio, según corresponda. Todos los AA no graves identificados se registran y describen en la página de AA no graves del CRD (en papel o en formato electrónico). Se solicita la finalización de CRD suplementarios para los AA y/o anomalías de laboratorio que se informan/identifican durante el curso del estudio.

35 16. Consideraciones estadísticas Determinación del tamaño de la muestra

Escalada de dosis (partes A y B): El tamaño de la muestra en cada dosis depende de la toxicidad observada y no se puede determinar con precisión. La Parte A y la Parte B tienen de 3 a 9 sujetos en cada cohorte.

40 Expansión de la cohorte (Parte C): La expansión de la cohorte permite una mejor estimación de la tasa de toxicidad y proporciona una mejor precisión alrededor de las estimaciones preliminares de eficacia. Si ≤ 5 de los 16 sujetos (es decir, aproximadamente el 30% de una cohorte) experimenta una toxicidad, hay al menos un 90% de confianza de que la tasa de toxicidad real no es mayor que el 50.4% (según el binomio exacto de Clopper-Pearson de 1 cara Intervalo de confianza del 90%). Un tamaño de muestra de 16 sujetos por cohorte también permite estimar la proporción de sujetos con respuesta objetiva (es decir, RC + RP) dentro de una cohorte de tal manera que la distancia máxima entre la tasa estimada y cualquiera de los límites del intervalo de confianza de Clopper-Pearson exacto del 95 % de dos lados sea del 27,4 %.

Poblaciones para análisis

- 50 • *Conjunto de análisis de todos los sujetos reclutados:* Este conjunto de análisis contiene todos los sujetos (incluidas las fallas de la pantalla) que firmaron un consentimiento informado para el estudio.
- *Conjunto de todos los sujetos tratados-Análisis:* Este conjunto de análisis incluye a todos los sujetos que reciben cualquiera de los medicamentos.
- 55 • *Sujetos en los que se puede evaluar la respuesta:* Este conjunto de análisis incluye a todos los sujetos que reciben un fármaco del estudio, tienen una evaluación basal del tumor con enfermedad medible y uno de los siguientes: (1) al menos una evaluación evaluable del tumor en tratamiento, (2) progresión clínica o (3) muerte antes de la primera evaluación del tumor en tratamiento.
- *Conjunto de análisis farmacocinético BMS-986016:* Este conjunto de análisis incluye a todos los sujetos que reciben BMS-986016 y tienen al menos un parámetro de PK válido para ser incluido en los análisis estadísticos de los datos de BMS-986016 PK.
- 60 • *Conjunto de análisis de inmunogenicidad BMS-986016:* Este conjunto de análisis incluye a todos los sujetos que reciben BMS-986016 y tienen al menos una muestra de inmunogenicidad BMS-986016 disponible.
- *Conjunto de análisis de inmunogenicidad BMS-936558:* Este conjunto de análisis incluye a todos los sujetos que reciben BMS-936558 y tienen al menos una muestra de inmunogenicidad BMS-936558 disponible.
- 65 • *Conjunto de análisis farmacodinámicos:* Este conjunto de análisis incluye todos los sujetos tratados para los cuales

las mediciones farmacodinámicas están disponibles en la línea de base y al menos en otro punto de tiempo.

Crterios de valoración

- 5 El criterio de valoración principal de este estudio de Fase 1 es la seguridad medida por la tasa de AA, acontecimientos adversos graves (AAG), muertes y anomalías de laboratorio (por ejemplo, de Grado 3 o superior según CTCAE v 4), evaluadas durante el tratamiento y hasta 135 días de seguimiento. Todos los sujetos que reciben al menos una dosis de BMS-986016 o BMS-936558 se analizan por seguridad.
- 10 La PK de BMS-986016 administrado solo y en combinación con BMS-936558 se evalúa como un objetivo secundario utilizando los siguientes criterios de valoración derivados de la concentración sérica frente a los datos de tiempo en el Ciclo 1 y el Ciclo 3:

C _{máx}	Concentración sérica máxima observada
T _{máx}	Tiempo de concentración sérica máxima observada
C _{valle}	A través de la concentración sérica observada
C _{tau}	Concentración al final de un intervalo de dosificación (por ejemplo, concentración a 336 horas)
C _{ss, prom.}	Concentración promedio en un intervalo de dosificación ([AUC (TAU)/tau]
AUC (TAU)	Área bajo la curva de concentración-tiempo en un intervalo de dosificación
CLT	aclaramiento corporal total
V _{ss}	Volumen de distribución en estado estacionario
T-HALF _{eff} AUC	Semivida de eliminación efectiva que explica el grado de acumulación de AUC observada
T-HALF _{eff} C _{max}	Semivida de eliminación efectiva que explica el grado de acumulación de C _{máx} observado
AI _{AUC}	Índice de acumulación; ración de AUC (TAU) en estado estacionario a AUC (TAU) después de la primera dosis
AI _{C_{max}}	Índice de acumulación de C _{máx} ; relación de la C _{max} en estado estacionario a la C _{máx} después de la primera dosis
AI _{C_{tau}}	Índice de acumulación de C _{tau} ; relación de C _{tau} en estado estacionario a C _{tau} después de la primera dosis
DF	Grado de fluctuación o índice de fluctuación [(C _{máx} - C _{tau})/C _{ss, prom.}]

- 15 Los valores de los parámetros de PK individuales del sujeto se derivan por métodos no compartimentados por un programa de análisis de PK validado. Los tiempos reales se utilizan para los análisis.

Eficacia

- 20 La eficacia se evalúa como un objetivo secundario utilizando los criterios de valoración descritos a continuación para irRECIST y RECIST v1.1. A los efectos de la gestión del paciente, la toma de decisiones clínicas se basa en RECIST. El análisis estadístico y la presentación de informes se basan en ambos criterios.

- 25 • La *mejor respuesta general* (BOR) es la mejor designación de respuesta registrada desde el inicio del tratamiento del estudio hasta la última evaluación de tumores especificada en el protocolo (por ejemplo, una visita de seguimiento de 30 días) teniendo en cuenta cualquier requisito de confirmación, basado en los criterios RECIST v1.1 o irRECIST. Las determinaciones de RC o RP incluidas en la evaluación BOR se confirman mediante una segunda evaluación consecutiva (confirmatoria) que cumple con los criterios de respuesta y se realiza al menos 4 semanas después de que se cumplan por primera vez los criterios de respuesta.
- 30 • La *tasa de respuesta objetiva* (ORR) se define como el número total de sujetos cuyo BOR es CR o PR dividido por el número total de sujetos en la población de interés.
- 35 • La *duración de la respuesta* (DOR) calculada solo para sujetos con un BOR de CR o PR se define como el número de días entre la fecha de la primera respuesta y la fecha subsiguiente de progresión de la enfermedad documentada objetivamente según los criterios (RECIST v1.1 o IRRECIST) o la muerte, lo que ocurra primero. Para aquellos sujetos que permanecen vivos y no han progresado o recibido terapia posterior, la duración de la respuesta se censura en la fecha de la última evaluación del tumor especificada en el protocolo. Los sujetos que reciben terapia posterior se censuran al inicio de la terapia posterior.
- 40 • La *supervivencia libre de progresión* (SLP) se define como la probabilidad de que un sujeto permanezca libre de progresión y sobreviva. La probabilidad se calcula en función del número de días entre la primera dosis del fármaco del estudio y la enfermedad progresiva (según lo define RECIST o irRECIST) o la muerte. Para aquellos sujetos que permanecen vivos y no han progresado, La SLP está censurada en la fecha de la última evaluación del tumor especificada en el protocolo.

Estos criterios de valoración se determinan en función de las mediciones tumorales que se producen cada 8 semanas durante el Período de tratamiento (hasta doce ciclos de 8 semanas) y una vez durante el Período de seguimiento clínico (30 días), durante un total de ~ 1,9 años.

5

Immunogenicidad

A nivel de muestra, las muestras individuales se caracterizan como positivas para ADA o negativas para ADA. Se considera que un sujeto tiene una muestra positiva al inicio del estudio si la última muestra antes del inicio del tratamiento es positiva para ADA. Por ejemplo, una muestra posbasal de un sujeto que es ADA negativo en la línea base se considera positiva para ADA si se detecta ADA. Una muestra posterior a la línea de base de un sujeto con ADA positivo en la línea de base se considera positiva para ADA si hay un aumento relevante en el título (la magnitud del aumento en el título que se considera relevante puede variar según el fármaco y el análisis, y se describe en el plan de análisis estadístico). A nivel de sujeto, los criterios de valoración de ADA relevantes pueden incluir:

10

15

- Proporción de sujetos con una muestra positiva para ADA al inicio del estudio
- Proporción de sujetos positivos para ADA (en tratamiento y en general)
- Proporción de sujetos que son persistentemente positivos (por ejemplo, 2 o más muestras secuenciales de ADA positivos con un lapso adecuado de tiempo intermedio)
- Proporción de sujetos que tienen anticuerpos neutralizantes detectados en una o más muestras

20

Lectura centralizada de ECG (Partes A y B)

En la parte A y la parte B, El QTc es evaluado por un lector central en la visita de seguimiento 1 y en el día 1 del Ciclo 1 y el Ciclo 3 (dosis previa y 4 horas después de la dosis). Estas evaluaciones se utilizan para abordar el objetivo secundario de evaluar el efecto de BMS-986016 administrado solo y en combinación con BMS-936558 en QTc. Los ECG evaluados localmente por el investigador también se recolectan al comienzo de cada ciclo.

25

Criterios de valoración del biomarcador

30

Los criterios de valoración de biomarcadores de sangre periférica generalmente se miden en múltiples puntos de tiempo y se evalúan como marcadores predictivos y farmacodinámicos en el contexto de los objetivos exploradores de biomarcadores. Estas pueden incluir medidas como los niveles y el cambio desde la línea de base en los niveles de los siguientes en cada punto de tiempo programado:

35

- Factores solubles en suero
- La proporción de subgrupos de linfocitos específicos/niveles de expresión de marcadores coestimuladores de linfocitos T evaluados mediante citometría de flujo
- Expresión de genes que codifican funciones efectoras estimuladas con BMS-986016 (perforina, granzima B, e IFN- γ) y genes que codifican receptores coestimulantes de linfocitos T (PD-1, PD-L1 y CTLA-4).
- Porcentaje de sujetos que expresan polimorfismos de un solo nucleótido vinculados a los genes PD-1 (por SNP)
- Medidas de la cantidad y diversidad de anticuerpos observados para antígenos asociados a tumores (solo Parte C)

40

45

Los criterios de valoración de biomarcadores de biopsias de tumores se exploran predominantemente en un esfuerzo por identificar marcadores de línea de base predictivos de eficacia, ya que solo se miden al inicio para la mayoría de los sujetos. Para la subpoblación de sujetos que tienen biopsias tanto antes como después del tratamiento, se exploran las asociaciones farmacodinámicas. Los criterios de valoración pueden incluir medidas, como los niveles de tratamiento previo y el cambio en los niveles observados en el tratamiento de:

50

- El estado funcional de los linfocitos medido como el porcentaje de linfocitos T positivos para CD8+ para la expresión de IFN- γ y granzima B, y la intensidad media geométrica (escala logarítmica) de los linfocitos CD8+ que son positivas para la expresión de IFN- γ y granzima B (a través de ensayo funcional ex vivo)
- Expresión de genes que codifican funciones efectoras estimuladas con BMS-986016 (perforina, granzima B, e IFN- γ) y genes que codifican receptores coestimulantes de linfocitos T (PD-1, PD-L1, y CTLA-4)
- Evaluación de IHC de la presencia/ausencia e intensidad (medida mediante una escala discreta: tal como 0, 1, 2, 3, 4) de la expresión de FAG-3, MHC de clase II, PD-1, PD-L1 y PD-L2.

55

La transformación funcional apropiada de estas medidas exploratorias se aplica según sea necesario.

60

Farmacocinética

5 Los datos de concentración-tiempo BMS-936558 en el canal programado (Cvalle) y los puntos de tiempo al final de la infusión se evalúan como un punto final exploratorio. Las mediciones se recolectan durante el tratamiento (hasta 12 ciclos) y hasta 135 días durante el seguimiento posterior al tratamiento.

10 Los parámetros de PK para BMS-986016 se calculan utilizando análisis no compartimentales. Las estadísticas de resumen se tabulan para los parámetros de PK de BMS-986016 por dosis y día/ciclo de estudio. Para describir la asociación de estos parámetros a la dosis de BMS-986016, se proporcionan gráficos de dispersión de la Cmax y el AUC (TAU) frente a la dosis por cada día/ciclo medido. La proporcionalidad de la dosis de BMS-986016 cuando se administra solo o coadministrado con BMS-936558 también se evalúa según un modelo de poder. Las concentraciones mínimas de BMS-986016 se representaron en función del día y el ciclo del estudio. Las concentraciones de BMS-936558 al final de la infusión y valle (Cvalle) se tabulan utilizando estadísticas de resumen.

15 **RESUMEN DE LAS SECUENCIAS**

SEQ ID NO:	SECUENCIA
1	<p>Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) (región variable subrayada; región constante en negrita)</p> <p><u>QVQLQQW</u>GAGLLKPKSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHRG</u>STNSNP SLKSRVTLTSLDTSKNQFS LKLR SVTAADTAVYYCAFGYS <u>DYEYNWF</u>DPWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSVQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSSLGK *</p>
2	<p>Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) (región variable subrayada; región constante en negrita)</p> <p><u>EIVLTQ</u>SPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD <u>ASNRAT</u>GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYCCQRSNWPLTFGQ <u>GTNLEIK</u>RTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC *</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
3	<p>Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016)</p> <p>QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWI GEINHRGSTNSNPSLKSRTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFG YSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSS</p>
4	<p>Secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016)</p> <p>caggtgcagctacagcagtgaggcaggactgttgaagccttcggagaccct gtccctcacctgcgctctatggtgggtccctcagtgattactactggaact ggatccgcagccccagggaaagggtggattggggaatcaatcat cgtggaagcaactccaaccctccctcaagagtcgagtcaccctatcact agacagtccaagaaccagttctccctgaagctgaggtctgtgaccgcgagg acacggctgtgtattactgtgcttggatatagtgactacgagtacaactgg ttcgaccctgggcccaggaaaccctggtcaccgtctcctca</p>
5	<p>Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016)</p> <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRAIGIPARFSGSGGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRNWFLLTFGQ GTNLEIK</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
6	Secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) gaaattgtgtgacacagtcctccagccacctgtcttctgtctccaggggaaag agccaccctctcctgagggccaggtcagagatattagcagctacttagcctggt accaacagaaacctggccaggtcccaggtccctcattgatgcattccaac agggccactggcatcccagccaggttcagtgccagtggtggtctggacagactt cactctcaccatcagcagcctagagcctgaagatttgccagttattactgtc agcagcgtagcaactggcctctcacttttggccaggggacccaacctggagatc aaa
7	Secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena pesada de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) DYYWN
8	Secuencia de aminoácidos de la CDR2 de la cadena pesada de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) EINHRGSTNSNPSLKS
9	Secuencia de aminoácidos de la CDR3 de la cadena pesada de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) GYSDYEYNWFDP
10	Secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena ligera de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) RASQSISSYLA
11	Secuencia de aminoácidos de la CDR2 de la cadena ligera de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) DASNRAT
12	Secuencia de aminoácidos de la CDR3 de la cadena ligera de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016) QQRSNWPLT
13	Secuencia de aminoácidos de LAG-3 humano

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
	<p>MWEAQLGLLFLQPLWVAVKPLQPGAEEVPPVWAQEGAPALPCSPPTIPLQD LSLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGHPAAAPSSWGPFRPRRYTVLSVG PGGLRSGRLPLQPRVQLDERGQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAAVHLRDR ALSCLRRLRLGQASMTASPPGSLRASDVIINCSFSRPRDRPASVHWFRNRGQ GRVPRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCIITYRDGFNVSIMYNLTVLG LEPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTFRSFLTAKWTPPGGGPDLVLTGDN GDFTLRLEDVSAQAQAGTYTCHIHLEQQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSLGLK LCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERL LGAAVYFTELSPPGAQRSGRAPGALPAGHLLLIFLTGLVLSLLLLVTFAGFFHLW RRQWRPRRFFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEQL*</p>
14	Epitopo de LAG-3 PGHPLAPG
15	Epitopo de LAG-3 HPAAPSSW
16	Epitopo de LAG-3 PAAPSSWG
17	<p>Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (región variable subrayado; región constante en negrita)</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
18	<p> QVQLVESGGVVQPGRLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL EWAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDT AVYYCATNDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPPKDITLMIISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKNG LPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK </p> <p>Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (región variable subrayado; región constante en negrita)</p>
19	<p> EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRAITGIPARFSGSGGTFTLTISLLEPEDEFAVYYCQQSSNWPR TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPDSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC </p> <p>Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH)</p> <p>mAb anti-PD-1(BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:4 del documento WO 2006/121168)</p>
	<p> QVQLVESGGVVQPGRLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAV IWYDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATND DYWGQGLTVTVSS </p>

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
20	<p>Secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:60 del documento WO 2006/121168)</p> <p>cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc gac tgt aaa gcg tct gga atc acc ttc agt aac tct ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca gtt att tgg tat gat gga agt aaa aga tac tat gca gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg ttt ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aca aac gac gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca</p>
21	<p>Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:11 del documento WO 2006/121168)</p> <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPKGQAPRLLIYD ASNRTGIPARFSGSGSDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQ GTKVEIK</p>
22	<p>Secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:67 del documento WO 2006/121168)</p> <p>gaa att gtg ttg aca cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agt agt tac tta gcc tgg tac caa cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag agt agc aac tgg cct cgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa</p>
23	<p>Secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena pesada de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:18 del documento WO 2006/121168) NSGMH</p>
24	<p>Secuencia de aminoácidos de la CDR2 de la cadena pesada</p> <p>mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:25 del documento WO 2006/121168)</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
25	VIVYDGSKRYADSVKIG Secuencia de aminoácidos de la CDR3 de la cadena pesada de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:32 del documento WO 2006/121168) NDDY
26	Secuencia de aminoácidos de la CDR1 de la cadena ligera de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:39 del documento WO 2006/121168) RASQSVSSYLA
27	Secuencia de aminoácidos de la CDR2 de la cadena ligera de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:46 del documento WO 2006/121168) DASNRAT
28	Secuencia de aminoácidos de la CDR3 de la cadena ligera de mAb anti-PD-1 (BMS936558; 5C4 en el documento WO 2006/121168) (SEQ ID NO:53 del documento WO 2006/121168) QQSSNWPRRT
29	Secuencia completa de PD-1 (n.º de acceso en GenBank: U64863) agtttccctt cegctcacct ccgctgagc agtggagaag gggcactct ggtggggctg ctccagcat gcagatcca caggccctt gcccagctgt ctgggcggtg ctacaactgg gctggcggc aggatggtt tttagactccc cagacaggcc ctggaacccc ccaaccttct tcccagcct gctcgtggtg accgaaaggg acaacgccc ettcacctgc agcttctcca acacatogga gagctctgtg ctaaactggt accgcatgag ccccagcaac cagacggaca agctggcgcg ctccccggag gaccgcagc agccccgcca gactgcccg ttccgtgtca cacaactgcc caacggcgt gacttccaca tgagcgtggt cagggcccg gcaaatgaca gggcaccta cctctgtgg gccatctccc tggccccaa ggcgcagatc aaagagagc tgggggcaga gctcaggtg acagagagaa gggcagaagt gcccacagc caccocagc cctcaccag gccagccggc cagttccaaa ccttgggtgt tgggtctgtg ggcggcctgc tgggcagcct ggtgctgcta gtctgggtcc tggccgtcat ctgctcccgg gccgcacgag ggacaatagg agccagcgc accggccagc cctgaagga ggacccctca gccgtgctg tgttctctgt ggactatgg gagctggatt tccagtggg agagaagacc ccggagccc ccgtgcccgt tgtcccctgag cagacggagt atgccaccat tgtcttctct agcggaaatgg gcacctcatc

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
	<p> cccgcgcgc aggggctcag cgcagggccc tgggagtgcc cagccactga ggccctgagga tggacaactgc tcttggcccc ttggaccggc ttccttggcc accagtgttc tgcagacctt ccaccatgag cccgggtcag cgcatttccct caggagaagc aggcagggtg caggccattg caggccgtcc aggggctgag ctgcctgggg gcgaccgggg ctccagcctg caoctgcacc aggcacagcc ccaccacagg actcaatgtct caatgcccac agtgagccca ggcagcaggt gtcaccgtcc cctacagga gggccagatg cagtcaactgc ttcaggtccct gccagcacag agctgcctgc gtccagctcc ctgaaatctct gctgctgctg ctgctgctgc tgcctgctgc tgcggcccgg ggtgaaaggc gccgtggccc tgccctgacgc cccggagcct cctgcctgaa ctbtgggggct ggttggagat ggccctggag cagccaaggt gccctggca gtggcctccc gaaacgccct ggacgcaggc cccaagactg ggcacaggag tgggaggtac atggggctgg ggactcccca ggagttatct gctccctgca ggcctagaga agtttcaggg aaggtcagaa gagctcctgg ctgtggtggg cagggcagga acccctccc acctttacac atgcccaggc agcacctcag gcccttbtg gggcagggaa gctgaggcag taagcgggca ggcagagctg gaggccttcc aggcagcca gcactctggc ctctgcgc cgcattccac cccagcccc caccactc gggagagggg cactctacgg tcccaaggtc aggagggcag ggctggggtt gactcaggcc cctcccagct gtggccacct ggggtgttggg agggcagaag tgcaggcacc tagggcccc catgtgccc cccctgggagc tctccttggg acccattcct gaaattattt aaaggggttg gccgggctcc caccagggcc tgggtgggaa ggtacagggc tccccccggg gccctagtagc cccgctggc ctatccactc ctacatcca cacactgca cccactcct gggcagggc caccagcacc caggcggcca gcaggcacct gactggctgg gacaagggat ccccttccc tgtggttcta ttatattata attataatta aatatgagag catgct </p>

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
	<p>Secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016)</p> <p>caggtgcagctacagcagtggtgggcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccct cacctgcctctctatggtggctcctcagtgattactactggaactggatccgccag ccccagggaagggtggagtggaattggggaaatcaatcactcgtggaagcaccaact ccaaaccgtccctcaagagtcgagtcaccctatacactagacacgtccaagaaccagtt ctccctgaagctgaggtctgtgaccgcgggacacggctgtgtattactgtgcgtttg gatatagtgactacgagtacaactggttcgacccctggggccagggaaccctggtcacc gtctcctcagctagcaccaaaggccctcctcttccccctgggcctcctccaggagc acctccgagagcacagccctgggtggctggctcaaggactctccccgaaccgggtg acggtgctcgtggaactcagggcctcagccagcggctgcacacctccccggctgctcta cagtcctcaggactctactcctcagcagcgtggtgacctgcccctccagcagcttgggc acggaagacctacacctgcaactgtagatcaaaagccagcaacccaaggtggacaagaga gttgagtcocaaataggtccccctgccccaccatgcccagcactgagttcctgggggga ccatcagttctcctgttcccccccaaaccaaggacactctcatgatctccccggaccct gaggtcacgtgcgtggtggtgagctgagccaggaagaccccaggtccagttcaactgg tacgtggaatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaaagccggggagagcagttcaa cagcacgtaccgtggtcagctcctcaccgtcctgacaccaggtggtgactggaacggcaa ggagtacaagtgcaagggtctccaaaggtccctccctccctccctccctccctccctcc caaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccccctccccaggagga</p> <p>gatgaccacaagaaccaggctcagcctgacctgctggtcaaggcttctacccccagcagacat cgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaacaactacaagaccacgcctcccgt gctggactccgacggctcctctcctctacagcaggctaacctggacaagagcaggtg gcaggaggggaatgtcttctctcagctccctgcatgcatgaggctctgcacaaccactacac acagaagagcctctcctctctctctgggtaaatga</p>
	<p>Secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de mAb anti-LAG-3 (BMS-986016)</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	SECUENCIA
	<p>gaaattgtgtgacacagtcctccagccaccctgtcttttgtctccaggggaaagagccacc ctctcctgcagggccagtcagagtagcagctacttagcctggtaccacagaaaacct ggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcatccaacagggccactggcatcccag ccaggttcagtgccagtggtctgggacagacttcaactcaccatcagcagcctagagc ctgaaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaactggcctctcaacttttgcc agggaccacaacctggagatcaaacgtacggtagcctggtgacacctctgtcttcatcttcccg catctgatgagcagtgaaatctggaaactgcctctgttgtgtgctgctgaaataactct atcccagagagggccaaagtacagtggaagtggaataacgccctccaatcgggtaactccc aggagaggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctga cgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaaagtctacgcctgcgaaagtcacccatcagg gcctgagctgcgccctcacaagaagcttcaacaggggagagtgtag</p>

REIVINDICACIONES

1. Un producto que comprende un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 para el uso combinado en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano,
- 5 en donde el tratamiento comprende al menos un ciclo de administración, en donde el ciclo es un periodo de ocho semanas, en el que para cada uno de los al menos un ciclo, se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-LAG-3, a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 a una dosis de 80 o 240 mg; el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente; y
- 10 el anticuerpo anti-PD-1 comprende
- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
 - (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
 - (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
 - 15 (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
 - (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
 - (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28.
2. Un anticuerpo anti-LAG-3 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano,
- 20 en donde el tratamiento comprende al menos un ciclo de administración, en donde el ciclo es un periodo de ocho semanas, en el que para cada uno de los al menos un ciclo, se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-LAG-3, a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 a una dosis de 80 o 240 mg; el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente; y
- 25 el anticuerpo anti-PD-1 comprende
- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
 - (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
 - (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
 - 30 (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
 - (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
 - (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28.
3. Un anticuerpo anti-PD-1 para su uso en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano,
- 35 en donde el tratamiento comprende al menos un ciclo de administración, en donde el ciclo es un periodo de ocho semanas, en donde para cada uno de los al menos un ciclo, se administran cuatro dosis de un anticuerpo anti-LAG-3, a una dosis de 3, 20, 80 o 240 mg y se administran cuatro dosis del anticuerpo anti-PD-1 a una dosis de 80 o 240 mg; el anticuerpo anti-PD-1 comprende
- (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
 - (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
 - (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
 - (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
 - (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
 - 45 (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28; y
- el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente.
- 50 4. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-LAG-3 y del anticuerpo anti-PD-1 a las dosis siguientes:
- (a) 3 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 80 mg del anticuerpo anti-PD-1;
 - 55 (b) 3 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1;
 - (c) 20 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1;
 - (a) 80 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1; o
 - (e) 240 mg del anticuerpo anti-LAG-3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1.
- 60 5. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde los anticuerpos anti-PD-1 y anti-LAG-3 están formulados para la administración intravenosa.
- 65 6. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde los anticuerpos anti-PD-1 y anti-LAG-3 están formulados juntos.
7. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1-5, en donde los anticuerpos anti-PD-1 y anti-LAG-3 están formulados por separado.

- 5 8. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el tratamiento consiste en hasta 12 ciclos.
9. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-PD-1 los días 1, 15, 29 y 43 de cada ciclo.
- 10 10. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-LAG-3 los días 1, 15, 29 y 43 de cada ciclo.
- 15 11. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-PD-1 antes de la administración del anticuerpo anti-LAG-3.
- 20 12. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-PD-1 y después de la administración del anticuerpo anti-LAG-3.
- 25 13. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-PD-1 junto con el anticuerpo anti-LAG-3.
- 30 14. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el tratamiento produce al menos un efecto terapéutico seleccionado de una reducción del tamaño de un tumor, reducción del número de lesiones metastásicas a lo largo del tiempo, respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable.
- 35 15. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el tumor sólido se selecciona de entre melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), tumor relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) y adenocarcinoma gástrico.
- 40 16. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el anticuerpo anti-LAG-3 comprende las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:1 y 2, respectivamente.
- 45 17. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:19 y 21, respectivamente.
18. El anticuerpo de anti-LAG-3 y/o el anticuerpo anti-PD-1 para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:17 y 18, respectivamente.
- 50 19. Un kit para su uso en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, comprendiendo el kit:
- (a) una dosis de un anticuerpo anti-LAG-3 que comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que comprenden las secuencias expuestas en las SEQ ID NO:3 y 5, respectivamente;
- (b) una dosis de un anticuerpo anti-PD-1 que comprende
- 55 (a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:23;
- (b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:24;
- (c) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25;
- (d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26;
- (e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:27; y
- 60 (f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:28; e
- (c) instrucciones para el uso del anticuerpo anti-LAG-3 y el anticuerpo anti-PD-1 de acuerdo con la reivindicación 1.

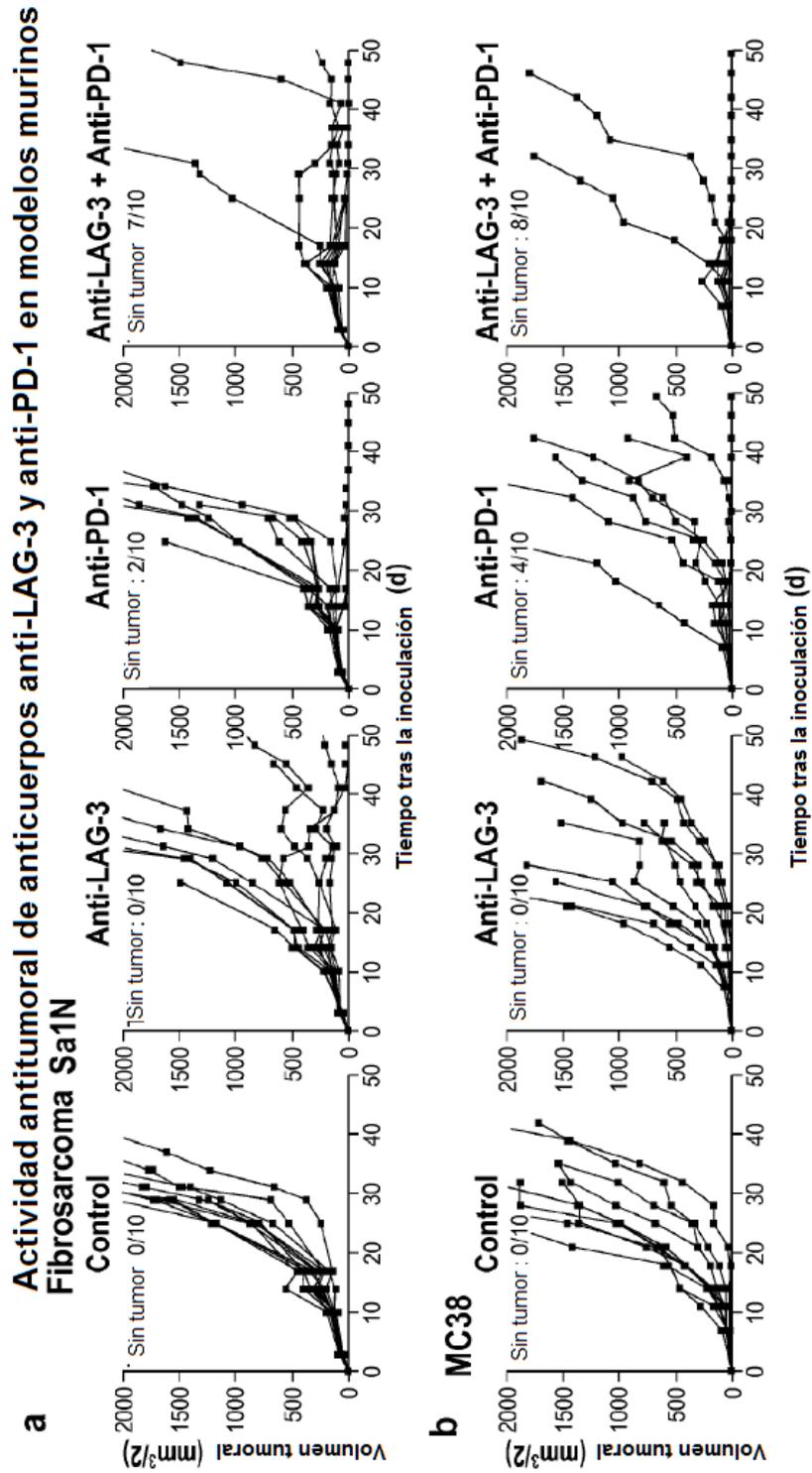
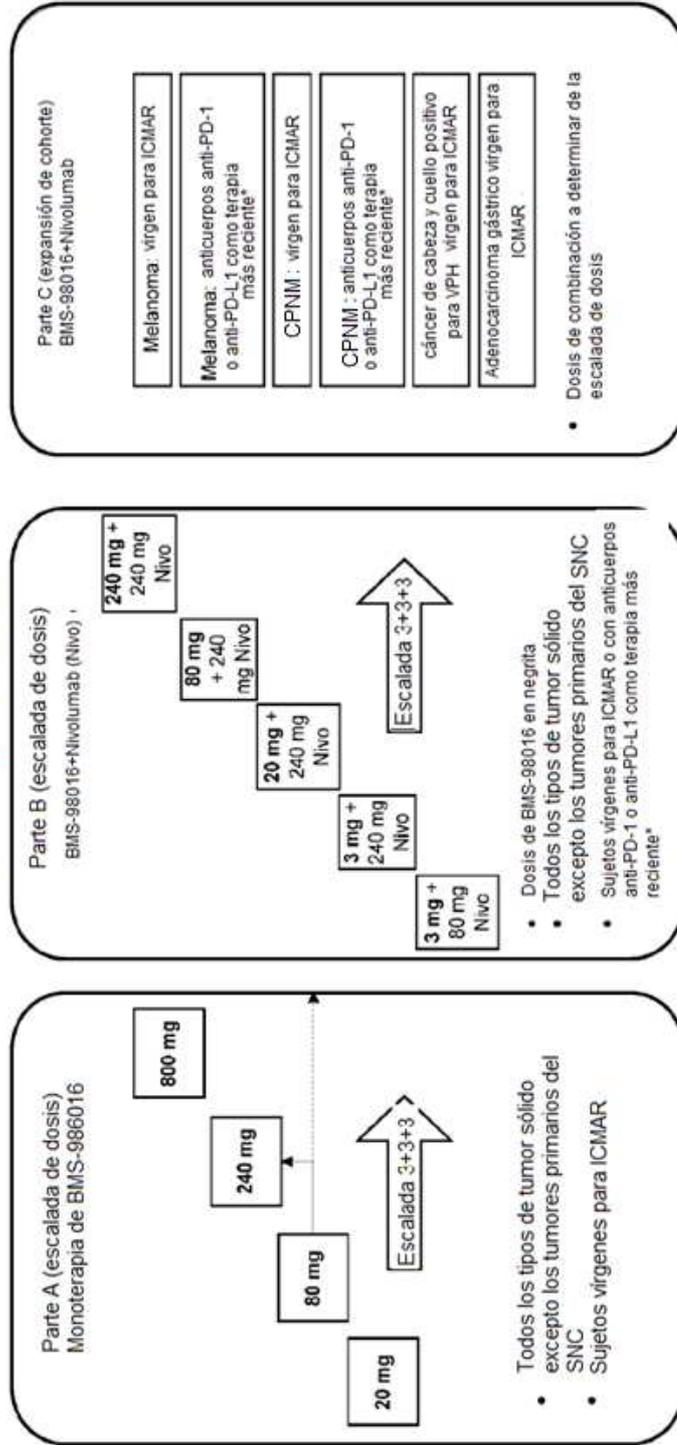


Fig. 1

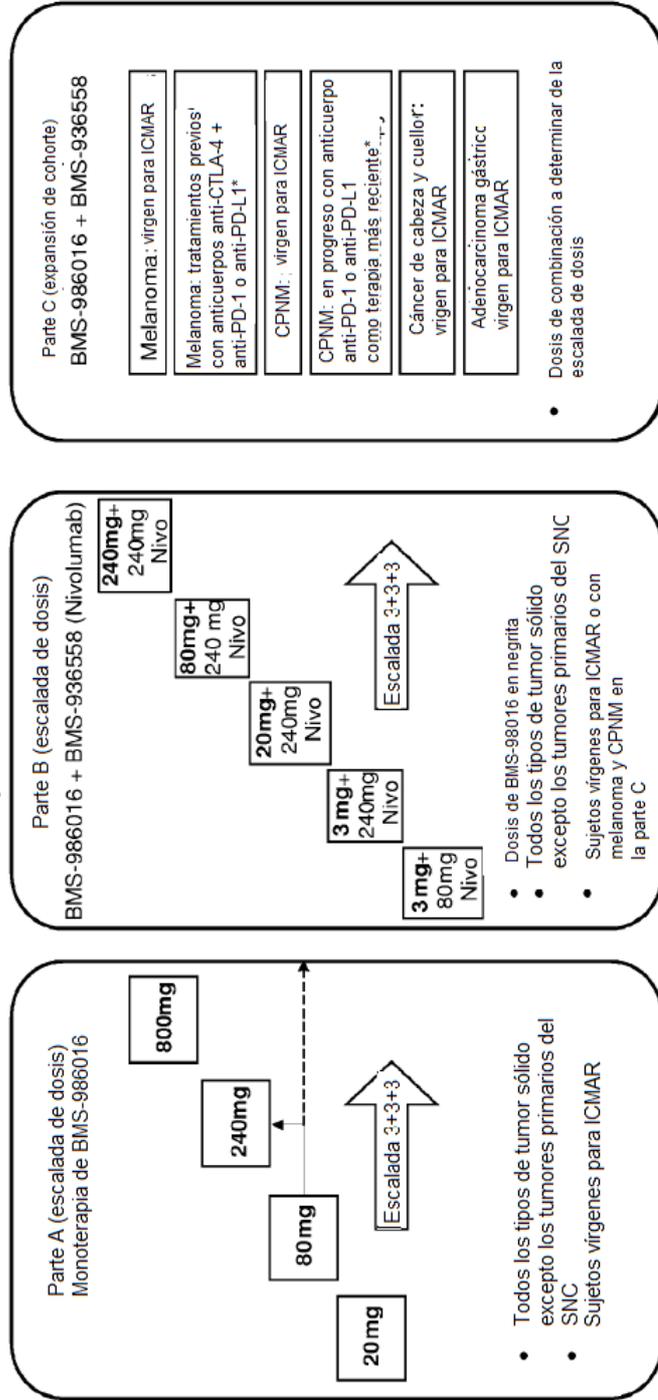
Esquema del estudio



ICMARs = regímenes de anticuerpos moduladores de células inmunitarias (tales como, sin limitaciones, tremelimumab, ipilumab, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137, y/o anti-OX40)

Fig. 2A

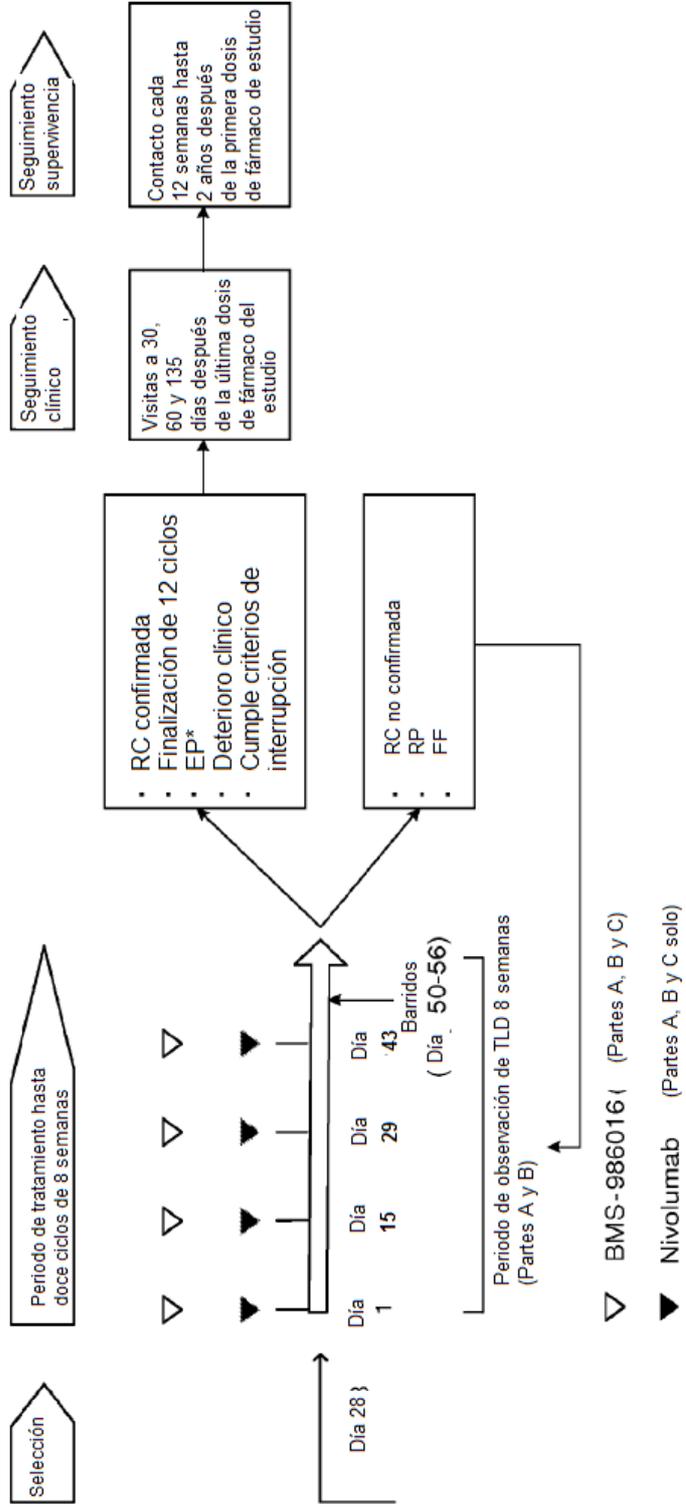
Esquema del estudio



ICMARs = regímenes de anticuerpos moduladores de células inmunitarias (tales como, sin limitaciones, ipilimumab, tremelimumab, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-KIR, anti-CD137, y/o anti-OX40)

Fig. 2B

Esquema del estudio para las partes A, B y C



Pruebas de imagen diagnósticas a realizar cada 12 semanas hasta la progresión en sujetos que interrumpen debido a RC y en sujetos con RP al final del ciclo 12.
 Para las visitas de tratamiento en las que se administran BMS-986016 y nivolumab, nivolumab se administrará primero, seguido de BMS-986016 en 30 minutos después de la finalización de la infusión de nivolumab.

Fig. 3