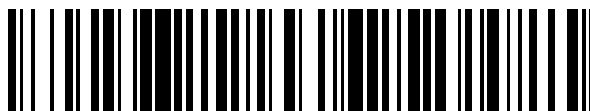


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 744**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2014 PCT/EP2014/069425**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15036499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2014 E 14766962 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3043816**

54 Título: **Anticuerpos anti-B7-H1 para tratar tumores**

30 Prioridad:

11.09.2013 US 201361876509 P

27.03.2014 US 201461971212 P

11.04.2014 US 201461978401 P

27.05.2014 US 201462003349 P

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

23.03.2020

73 Titular/es:

**MEDIMMUNE LIMITED (100.0%)
Milstein Building, Granta Park, Cambridge
Cambridgeshire CB21 6GH, GB**

72 Inventor/es:

**NARWAL, RAJESH;
FAIRMAN, DAVID;
ROBBINS, PAUL;
LIANG, MEINA;
SCHNEIDER, AMY;
CHAVEZ, CARLOS;
HERL, CARINA;
PAK, MIN;
LU, HONG;
REBELATTO, MARLON;
STEELE, KEITH;
BOUSTRIN, ANMARIE;
SHI, LI;
HONG, SHENGYAN;
HIGGS, BRANDON y
ROSKOS, LORIN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 749 744 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

Anticuerpos anti-B7-H1 para tratar tumores

El cáncer continúa siendo una carga importante para la salud a nivel mundial. A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, sigue siendo una necesidad médica no satisfecha encontrar terapias más efectivas y menos tóxicas, especialmente para aquellos pacientes con enfermedad o cánceres avanzados que son resistentes a los agentes terapéuticos existentes. Villaruz et al. (2014) *Transl Lung Cancer Res* 3(1): 2-14 proporciona una revisión de la inmunoterapia en cáncer pulmonar.

El sistema inmunitario es capaz de identificar los antígenos asociados con tumores y de eliminar las células cancerosas que los expresan. Este proceso de vigilancia inmune del tumor o inmunoección del tumor, juega un papel importante en la prevención y el combate del crecimiento de tumores, y los niveles de linfocitos de infiltración de tumores, y más específicamente células T citotóxicas, se han correlacionado con un pronóstico mejorado en varios cánceres. De esta forma, mejorar la respuesta inmune puede proporcionar un medio para controlar los tumores.

B7-H1 (también conocido como ligando 1 de muerte programada (PD-L1) o CD274) es parte de un sistema complejo de receptores y ligandos que participan en el control de la activación de las células T. En tejido normal, B7-H1 se expresa en células T, células B, células dendríticas, macrófagos, células madres mesenquimales, mastocitos derivados de la médula ósea, así como varias células no hematopoyéticas. Su función normal es regular el equilibrio entre la activación de células T y la tolerancia a través de la interacción con sus dos receptores: de muerte programada 1 (también conocido como PD-1 o CD279) y CD80 (también conocido como B7-1).

B7-H1 también es expresado por los tumores y actúa en múltiples sitios para ayudar a los tumores a evadir la detección y eliminación por parte del sistema inmunitario huésped. B7-H1 se expresa en un amplio rango de cánceres con alta frecuencia. En algunos cánceres, la expresión de B7-H1 se ha asociado con una supervivencia reducida y pronóstico desfavorable. Los anticuerpos que bloquean la interacción entre B7-H1 y sus receptores son capaces de aliviar los efectos inmunosupresores dependientes de B7-H1 y mejorar la actividad citotóxica de células T antitumorales *in vitro*.

MEDI4736 es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el B7-H1 humano que es capaz de bloquear la unión de B7-H1 a los receptores PD-1 y CD80. De esta forma, dada la alta necesidad no satisfecha de tratar tumores, incluidos aquellos con alta tasa de incidencia así como los tipos menos comunes con opciones limitadas de tratamiento y malos resultados, se examinó el efecto de MEDI4736 en los tumores en pacientes humanos.

BREVE COMPENDIO

La presente invención proporciona MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para utilizar en el tratamiento de un paciente que se ha identificado que padece carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC) PD-L1 positivo, donde se administran al paciente 10 mg/kg de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo cada dos semanas o cada tres semanas.

En una realización de la presente invención, se puede administrar MEDI4736 cada dos semanas.

En una realización de la presente invención, el estado de PD-L1 de los pacientes se detecta utilizando inmunohistoquímica. En una realización adicional de la presente invención, los pacientes identificados para el tratamiento tienen al menos un 25% de células tumorales con tinción positiva para PD-L1.

En una realización de la presente invención el aspecto del tumor a tratar es un cáncer pulmonar no microcítico que es un carcinoma de células escamosas o un carcinoma de células no escamosas.

En una realización de la presente invención, se administran al menos dos dosis de MEDI-4736.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS/FIGURAS

La **Figura 1** muestra la línea de tiempo del tratamiento con MEDI4736 administrado por vía intravenosa (IV) cada dos semanas (C2S). Los criterios de respuesta inmunorrelacionada (irRC) se mide después de las semanas 6, 12 y 16 y luego cada 8 semanas.

La **Figura 2A** muestra el diagrama de flujo de estudio para la expansión de dosis y las porciones de aumento de dosis del estudio. La porción de expansión de dosis del estudio se lleva a cabo utilizando un esquema de dosificación de dos semanas (C2S) y un esquema de dosificación de tres semanas (C3S). Los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), y otros tumores se evalúan en la porción de aumento del estudio; la **Figura 2B** muestra los tipos de tumores en la expansión.

La **Figura 3** muestra los datos demográficos de referencia inicial de sujetos tratados con 0.1, 0.3, 1, 3, 10 o 15 mg/kg de MED4736 en el estudio de aumento de dosis.

La **Figura 4** muestra un resumen de los datos de farmacocinética obtenidos después de la administración de MEDI4736 (C2S) a 0.1 mg/kg o 0.3 mg/kg durante la fase de aumento de dosis del estudio. "AUC" = área bajo la curva; "Cmáx" =

concentración máxima observada (Panel A).

La **Figura 5** muestra la concentración de MEDI4736 con el transcurso del tiempo que se observó en pacientes que recibieron 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg de MEDI4736 (C2S) durante la fase de aumento de dosis del estudio.

5 La **Figura 6** muestra el acoplamiento con el objetivo con el transcurso del tiempo que se observó en pacientes que recibieron 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg de MEDI4736 (C2S) durante la fase de aumento de dosis del estudio. "LLOQ" = límite inferior de cuantificación.

10 La **Figura 7** muestra la actividad clínica de MEDI4736 observada en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), melanoma o cáncer colorrectal (CRC) que recibieron 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg o 1 mg/kg de MEDI4736. Las mejores respuestas se caracterizan como enfermedad estable (ES), enfermedad progresiva (EP), respuesta parcial (RP) o no evaluable (NE).

La **Figura 8** muestra el efecto de MEDI4736 en el tamaño del tumor en pacientes que recibieron 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg de MEDI4736.

La **Figura 9** muestra el efecto de 10 mg/kg de MEDI4736 en tumores NSCLC.

15 La **Figura 10** muestra el cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para todos los niveles de dosis para NSCLC (no escamoso y escamoso).

La **Figura 11** muestra el cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para todos los niveles de dosis para melanoma cutáneo avanzado.

20 La **Figura 12** muestra el cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con SCCHN tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS.

La **Figura 13** muestra el cambio porcentual del tamaño de tumor a partir de la referencia inicial para pacientes con adenocarcinoma pancreático tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS (Panel A). El mejor cambio en el tamaño de tumor de la referencia inicial se muestra en el Panel B.

25 Las **Figuras 14A y B** muestran el cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con cáncer gastroesofágico tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS (Figura 14A). El mejor cambio en el tamaño de tumor a partir de la referencia inicial se muestra en la Figura 14B.

La **Figura 15** muestra el cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS. El mejor cambio en el tamaño de tumor a partir de la referencia inicial se muestra en el Panel B.

30 La **Figura 16** muestra el cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con cáncer de mama triple negativo (TBN) tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS.

La **Figura 17** muestra el cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con melanoma uveal tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS.

35 La **Figura 18A** muestra una comparación del cambio porcentual en el tamaño del tumor a partir de la referencia inicial para pacientes con NSCLC tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS evaluables para 2 escaneos. La gráfica muestra pacientes con tumores PD-L1 positivos, tumores PD-L1 negativos y pacientes cuyo estado de tumor PD-L1 no estaba disponible. Los pacientes que se identificaron como fumadores se muestran con una estrella. La TRO (CR + PR confirmado) para todos los pacientes fue 3.7%. La tasa TRO para pacientes PD-L1+ fue 10%.

40 La **Figura 18B** muestra una comparación del cambio porcentual en el tamaño del tumor a partir de la referencia inicial para pacientes con NSCLC tratados con todos los niveles de dosis de MEDI4736 2CS evaluables para 1 escaneo. La gráfica muestra pacientes con tumores PD-L1 positivos, tumores PD-L1 negativos y pacientes cuyo estado de tumor PD-L1 no estaba disponible. Los pacientes que se identificaron como fumadores se muestran con una estrella. La TRO (CR + PR confirmados) para todos los pacientes confirmados fue 4.3% (TRO para todos los pacientes no confirmados fue 8.5%). La tasa TRO para pacientes PD-L1+ fue 8,3%.

45 La **Figura 19** muestra el cambio en el tamaño de tumor para 6 tipos de tumor en la Fase de Aumento.

La **Figura 20** muestra la respuesta de un paciente con cáncer pancreático tratado con 10 mg/kg C2S de MEDI4736. El Panel A muestra la detección inicial y el Panel B muestra el sujeto en la semana 6.

La **Figura 21** muestra una respuesta en un paciente femenino con SCCHN antes (Panel A) y después (Panel B) del tratamiento con 2 infusiones de 10 mg/kg de MEDI4736.

50 La **Figura 22** muestra la tinción de PD-L1 en tejido de NSCLC del sujeto (biopsia nueva).

La **Figura 23** muestra la tinción de PD-L1 en tejido del Sujeto (biopsia nueva) que indica células neoplásicas y células inmunes.

La **Figura 24** muestra la tinción de PD-L1 en tejido del Sujeto que indica células neoplásicas y células endoteliales.

5 Las **Figuras 25A-C** muestran la respuesta en los pacientes al tratamiento de MEDI4736 con respecto a su estado del tumor PD-L1. La Figura 25A es un gráfico de araña que muestra un tamaño de tumor tras el tratamiento con MEDI4736 en NSCLC no escamoso y escamoso. La Figura 25B es un gráfico de araña que muestra un tamaño de tumor tras el tratamiento con MEDI4736 en tumores NSCLC PD-L1 positivos y PD-L1 negativos. La Figura 25C es un gráfico de catarata que muestra el cambio en el tamaño del tumor en pacientes con NSCLC PD-L1 positivos y PD-L1 negativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 Cabe señalar que el término "uno" o "una" para una entidad se refiere a una o más de una entidad; por ejemplo, "un anticuerpo anti-B7-H1" se entiende que representa uno o más anticuerpos anti-B7-H1. De esta forma, los términos "uno", "una", "uno/a o más" y "al menos uno/a" pueden utilizarse indistintamente en la presente.

15 Se proporciona en la presente MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para utilizar en el tratamiento de tumores. Los usos proporcionados incluyen administrar una cantidad efectiva de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

20 La información relativa a MEDI4736 (o fragmentos del mismo) para su uso tal como se proporciona en la presente se puede encontrar en la Publicación de la Solicitud Internacional No. WO 2011/066389 A1. El dominio cristalizante del fragmento (Fc) de MEDI4736 contiene una triple mutación en el dominio constante de la cadena pesada de IgG1 que reduce la unión al componente de complemento C1q y los receptores Fcγ responsables de mediar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). MEDI4736 es selectivo para B7-H1 y bloquea la unión de B7-H1 a los receptores PD-1 y CD80. MEDI4736 puede aliviar la supresión mediada por B7-H1-de la actividad de células T humanas *in vitro* e inhibe el crecimiento del tumor en un modelo de xenoinjerto por medio de un mecanismo dependiente de células T.

25 MEDI4736 y fragmentos de unión a antígeno del mismo para su uso tal como se proporciona en la presente comprende una cadena pesada y una cadena liviana o una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena liviana. En un aspecto específico, MEDI4736 o fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso tal como se proporciona en la presente comprende una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2. En un aspecto específico, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso tal como se proporciona en la presente comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena liviana, en donde la región variable de cadena pesada comprende secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 definidas por Kabat de las SEQ ID NOS:3-5, y en donde la región variable de cadena liviana comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 definidas por Kabat de las SEQ ID NOS:6-8. Los expertos en la técnica serían capaces de identificar fácilmente definiciones de Clothia y definiciones de Abm y otras definiciones de CDR conocidas por los expertos en la técnica. En un aspecto específico, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso tal como se proporciona en la presente comprende las secuencias CDR de cadena pesada variable y de cadena liviana variable del anticuerpo 2.14H9OPT tal como se divulga en el documento WO 2011/066389 A1, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

40 En ciertos aspectos, se administra a un paciente que presenta un tumor MEDI4736 o un fragmento de unión antígeno del mismo. MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede administrarse solo una vez o de forma poco frecuente, proporcionando al mismo tiempo beneficio para el paciente. En otros aspectos al paciente se le administran dosis de seguimiento adicionales. Las dosis de seguimiento pueden administrarse a varios intervalos de tiempo dependiendo de la edad del paciente, su peso, evaluación clínica, carga tumoral y/u otros factores, incluido el criterio del médico tratante.

45 Los intervalos entre las dosis pueden ser cada dos semanas. El intervalo entre las dosis puede ser cada tres semanas. Los intervalos entre las dosis pueden ser cada dos meses (por ejemplo, durante una fase de mantenimiento).

Los intervalos de dosificación también pueden ser cada 14 días o aproximadamente cada 21 días. En algunos aspectos, "aproximadamente" cada 14 días o "aproximadamente" cada 21 días indica 14 días +/- 2 días o 21 días +/- 2 días. En algunos aspectos, la administración de MEDI4736 es aproximadamente cada 14 a 21 días.

50 En algunos aspectos, se administran al paciente al menos dos dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunos aspectos, pueden administrarse al paciente al menos tres dosis, al menos cuatro dosis, al menos cinco dosis, al menos seis dosis, al menos siete dosis, al menos ocho dosis, al menos nueve dosis, al menos diez dosis o al menos quince dosis o más. En algunos aspectos, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en un período de tratamiento de dos semanas, en un período de tratamiento de cuatro semanas, en un período de tratamiento de seis semanas, en un período de tratamiento de ocho semanas, en un período de tratamiento de doce semanas, en un período de tratamiento de veinticuatro semanas o en un período de tratamiento de un año o más. En algunos aspectos, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en un período de

tratamiento de tres semanas, en un período de tratamiento de seis semanas, en un período de tratamiento de nueve semanas, en un período de tratamiento de doce semanas, en un período de tratamiento de veinticuatro semanas o en un período de tratamiento de un año o más. En algunos aspectos, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en un período de tratamiento de dos meses, en un período de tratamiento de cuatro meses o un período de tratamiento de seis meses o más (por ejemplo, durante una fase de mantenimiento).

La cantidad de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo a administrar al paciente dependerá de varios parámetros tales como la edad del paciente, su peso, su evaluación clínica, carga tumoral y/u otros factores, incluido el criterio del médico tratante.

En ciertos aspectos se administra al paciente una o más dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 0.1 mg/kg. En ciertos aspectos se administra al paciente una o más dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 0.3 mg/kg. En ciertos aspectos se administra al paciente una o más dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg. En ciertos aspectos se administra al paciente una o más dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 3 mg/kg. En ciertos aspectos se administra al paciente una o más dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 10 mg/kg. En ciertos aspectos se administra al paciente una o más dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 15 mg/kg.

En ciertos aspectos se administran al paciente al menos dos dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 0.1 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos dos dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 0.3 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos dos dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos dos dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 3 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos dos dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 10 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos dos dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 15 mg/kg. En algunos aspectos, las al menos dos dosis se administran aproximadamente con dos semanas de separación. En algunos aspectos, las al menos dos dosis se administran aproximadamente con tres semanas de separación.

En ciertos aspectos se administran al paciente al menos tres dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 0.1 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos tres dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 0.3 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos tres dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos tres dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 3 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos tres dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 10 mg/kg. En ciertos aspectos se administran al paciente al menos tres dosis de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la dosis es de aproximadamente 15 mg/kg. En algunos aspectos, las al menos tres dosis se administran aproximadamente con dos semanas de separación. En algunas realizaciones, las al menos tres dosis se administran aproximadamente con tres semanas de separación.

En ciertos aspectos, la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo tal como se proporciona en la presente se realiza a través de administración parenteral. Por ejemplo, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede administrarse por infusión intravenosa o por inyección subcutánea. En algunos aspectos, la administración se realiza a través de una infusión intravenosa.

En ciertos aspectos, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo se administra tal como se proporciona en la presente en combinación o junto con terapias contra el cáncer adicionales. Dichas terapias incluyen, a modo no taxativo, agentes quimioterapéuticos tales como Vemurafenib, Erlotinib, Afatinib, Cetuximab, Carboplatino, Bevacizumab, Erlotinib o Pemetrexed, u otros agentes quimioterapéuticos, así como radiación o cualquier otro tratamiento anticáncer.

Los usos proporcionados en la presente pueden reducir el tamaño del tumor, retrasar el crecimiento del tumor o mantener un estado constante. En ciertos aspectos la reducción del tamaño del tumor puede ser considerable en base a análisis estadísticos apropiados. Una reducción en el tamaño del tumor puede medirse por comparación con el tamaño del tumor del paciente en la referencia inicial, con respecto a un tamaño esperado del tumor, con respecto a un tamaño esperado del tumor en base a una gran población de pacientes o con respecto al tamaño del tumor de una población de control. En ciertos aspectos proporcionados en la presente, la administración de MEDI4736 puede reducir el tamaño de un tumor un 25%. En ciertos aspectos proporcionados en la presente, la administración de MEDI4736 puede reducir el tamaño de un tumor un 25% dentro de unas 6 semanas después del primer tratamiento. En ciertos aspectos proporcionados en la presente, la administración de MEDI4736 puede reducir el tamaño de un tumor un 50%. En ciertos aspectos proporcionados en la presente, la administración de MEDI4736 puede reducir el tamaño de un tumor un 50% dentro de unas 10 semanas después del primer tratamiento. En ciertos aspectos proporcionados en la presente, la

administración de MEDI4736 puede reducir el tamaño de un tumor un 75%. En ciertos aspectos proporcionados en la presente, la administración de MEDI4736 puede reducir el tamaño de un tumor un 75% dentro de unas 10 semanas después del primer tratamiento.

5 En ciertos aspectos, los usos proporcionados en la presente, es decir, la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede reducir el tamaño del tumor en 6 semanas, en 7 semanas, en 8 semanas, en 9 semanas, en 10 semanas, en 12 semanas, en 16 semanas, en 20 semanas, en 24 semanas, en 28 semanas, en 32 semanas, en 36 semanas, en 40 semanas, en 44 semanas, en 48 semanas o en 52 semanas después del primer tratamiento.

10 En algunos aspectos, la administración de 1 mg/kg de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, al menos una dosis, al menos dos dosis, al menos tres dosis, al menos cuatro dosis, al menos cinco dosis, al menos seis dosis, al menos siete dosis, al menos ocho dosis, al menos nueve dosis, al menos diez dosis o incluso cada dos semanas o cada tres semanas) puede ser suficiente para reducir el tamaño del tumor. Sin embargo, tal como se proporciona en la presente, pueden administrarse dosis más grandes, por ejemplo, para optimizar la eficacia, el número de dosis necesarias o ciertos parámetros farmacocinéticos.

15 Los usos proporcionados en la presente pueden reducir o retrasar el crecimiento del tumor. En algunos aspectos la reducción o el retraso puede ser estadísticamente considerable. Una reducción en el crecimiento del tumor puede medirse por comparación con el crecimiento del tumor del paciente en la referencia inicial, con respecto a un crecimiento esperado del tumor, con respecto a un crecimiento esperado del tumor en base a una gran población de pacientes o con respecto al crecimiento del tumor de una población de control.

20 En ciertos aspectos, un paciente logra un control de la enfermedad (CE). El control de la enfermedad puede ser una respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE).

Una "respuesta completa" (RC) se refiere a la desaparición de todas las lesiones, ya sean medibles o no, y ninguna lesión nueva. Puede obtenerse una confirmación utilizando una evaluación consecutiva de repetición, no menos de cuatro semanas desde la fecha de la primera documentación. Lesiones nuevas no medibles excluyen una RC.

25 Una "respuesta parcial" (RP) se refiere a una reducción de la carga tumoral $\geq 50\%$ con referencia a la referencia inicial. La confirmación puede obtenerse mediante una evaluación de repetición consecutiva al menos 4 semanas desde la fecha la de la primera documentación.

30 "Enfermedad progresiva" (EP) se refiere a un aumento en la carga tumoral $\geq 25\%$ con respecto al mínimo registrado (nadir). La confirmación puede obtenerse mediante una evaluación de repetición consecutiva al menos 4 semanas desde la fecha la de la primera documentación. Las nuevas lesiones no medibles no definen la EP.

"Enfermedad estable" (EE) se refiere a no cumplir con los criterios para RC, RP o EP.

En ciertos aspectos, la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede aumentar la supervivencia libre de evolución (SLE).

35 En ciertos aspectos, la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede aumentar la supervivencia general (SG).

40 En ciertos aspectos, el paciente tiene un tipo particular de tumor. En algunos aspectos, el tumor es un tumor sólido. En algunos aspectos, el tumor es un melanoma, un carcinoma de células renales, cáncer pulmonar no microcítico (por ejemplo, de células escamosas o adenocarcinoma) o un cáncer colorrectal. En algunos aspectos, el tumor es un melanoma, un cáncer pulmonar no microcítico (por ejemplo, de células escamosas o adenocarcinoma) o un cáncer colorrectal. En algunos aspectos, el tumor es melanoma. En algunos aspectos, el tumor es carcinoma de células renales. En algunos aspectos, el tumor es cáncer pulmonar no microcítico. En algunos aspectos, el tumor es cáncer colorrectal.

45 En algunos aspectos, el tumor es NSCLC (carcinoma de células escamosas), cáncer hepatocelular (HCC), cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer pancreático, cáncer GI, melanoma, melanoma uveal o carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN). En algunos aspectos, el tumor es NSCLS (carcinoma de células escamosas). En algunos aspectos, el tumor es HCC. En algunos aspectos, el tumor es TNBC. En algunos aspectos, el tumor es cáncer pancreático. En algunos aspectos, el tumor es cáncer GI. En algunos aspectos, el tumor es melanoma. En algunos aspectos, el tumor es melanoma uveal. En algunos aspectos, el tumor es SCCHN.

50 En algunos aspectos, el tumor es melanoma, carcinoma de células renales, cáncer pulmonar no microcítico (células escamosas), cáncer no microcítico (células no escamosas), cáncer colorrectal, HCC, TNBC, cáncer pancreático, cáncer GI, melanoma uveal o SCCHN.

En algunos aspectos, el paciente ha recibido previamente tratamiento con al menos un agente quimioterapéutico. En algunos aspectos, el paciente ha recibido previamente tratamiento con al menos dos agentes quimioterapéuticos. El agente quimioterapéutico puede ser, por ejemplo, y a modo no taxativo, Vemurafenib, Erlotinib, Afatinib, Cetuximab, Carboplatino, Bevacizumab, Erlotinib y/o Pemetrexed.

En algunos aspectos, el tumor es refractario o resistente a al menos un agente quimioterapéutico. En algunos aspectos, el tumor es refractario o resistente a al menos dos agentes quimioterapéuticos. El tumor puede ser refractario o resistente a uno o más de, por ejemplo, y a modo no taxativo, Vemurafenib, Erlotinib, Afatinib, Cetuximab, Carboplatino, Bevacizumab, Erlotinib y/o Pemetrexed.

- 5 En algunos aspectos, el paciente tiene un estado de rendimiento del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (Oken MM, *et al. Am. J. Clin. Oncol.* 5: 649–55 (1982)) de 0 o 1 antes de la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

De acuerdo con los usos proporcionados en la presente, la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede resultar en parámetros farmacocinéticos deseables. La exposición total de fármaco puede estimarse usando el "área bajo la curva" (AUC). "AUC (tau)" se refiere a AUC hasta el final del período de dosificación, mientras que "AUC (inf)" se refiere al AUC hasta tiempo infinito. La administración puede producir AUC (tau) de aproximadamente 100 a aproximadamente 2,500 d·µg/mL. La administración puede producir una concentración máxima observada (C_{máx}) de aproximadamente 15 a aproximadamente 350 µg/mL. La semivida del MEDI4736 o el fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser aproximadamente 5 a aproximadamente 25 días. Además, la eliminación del MEDI4736 o el fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser aproximadamente 1-10 ml/día/kg.

Tal como se proporciona en la presente, MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo también puede reducir los niveles de B7-H1 libre. B7-H1 libre se refiere a B7-H1 que no está unido (por ejemplo, por MEDI4736). En algunos aspectos, los niveles de B7-H1 se reducen al menos 80%. En algunos aspectos, los niveles de B7-H1 se reducen al menos 90%. En algunos aspectos, los niveles de B7-H1 se reducen al menos 95%. En algunos aspectos, los niveles de B7-H1 se reducen al menos 99%. En algunos aspectos, los niveles de B7-H1 se eliminan tras la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunos aspectos, la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo reduce la tasa de aumento de los niveles de B7-H1 en comparación, por ejemplo con la tasa de aumento de los niveles de B7-H1 antes de la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

25 Ventajosamente, los usos proporcionados en la presente también minimizan las respuestas del anticuerpo antifármaco proporcionadas en la presente. Por consiguiente, en algunos aspectos, la administración de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo a un paciente que necesita tratamiento con un anti-B7-H1, anti-B7-1 o anti-PD-1, minimiza los anticuerpos antifármaco producidos por el paciente. En algunos aspectos, los anticuerpos antifármaco no afectan la exposición a MEDI4736 en pacientes tratados con MEDI4736.

30 EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Pacientes y métodos

(a) SUJETOS

Los sujetos en este estudio debían tener 18 años de edad o mayores con melanoma maligno avanzado, carcinoma de células renales (RCC), cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) o cáncer colorrectal (CRC) refractario a terapia estándar y para el que no existe terapia estándar. Los sujetos en la fase de expansión de dosis del estudio serán adultos con melanoma maligno avanzado, NSCLC o CRC refractario a terapia estándar o para el que no existe una terapia estándar. Sujetos adicionales en la fase de expansión de dosis tenían NSCLC (carcinoma de células escamosas), cáncer hepatocelular (HCC), cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer pancreático, cáncer GI, melanoma, melanoma uveal o carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN). Los cánceres deben confirmarse histológicamente o citológicamente. Se requiere que los sujetos tengan un estado de Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1 así como función adecuada de los órganos y la médula. La función adecuada de los órganos y la médula se definió como: hemoglobina ≥ 9 g/dL; recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,500/\text{mm}^3$; recuento de linfocitos $\geq 800/\text{mm}^3$; recuento de plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$; aminotransferasa de aspartato (AST) y aminotransferasa de alanina (ALT) $\leq 2.5 \times$ límite superior institucional de normal (ULN); bilirrubina $\leq 1.5 \times$ ULN excepto en el caso de sujetos con enfermedad de Gilbert documentada o sospechosa (para estos sujetos, la bilirrubina debe ser de $\leq 5 \times$ ULN); eliminación de creatinina ≥ 50 mL/min tal como se determina mediante la ecuación de Cockcroft-Gault o por recolección de orina de 24 horas para determinar la eliminación de creatinina.

Los sujetos no pueden participar si tienen enfermedades autoinmunitarias activas, terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 previa o acontecimientos inmunitarios adversos previos graves o persistentes (irAE). No se le permite a los sujetos tener ninguna quimioterapia, inmunoterapia, terapia biológica u hormonal concurrente para tratamiento del cáncer, pero se permite el uso concurrente de hormonas para afecciones no relacionadas con el cáncer (por ejemplo, insulina para la diabetes y terapia de reemplazo de hormonas).

(b) DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio es un estudio de multicentro, de etiqueta abierta, Fase 1, primera vez en humano, de aumento de dosis y expansión de dosis en el que las múltiples dosis de MEDI4736 se administran por infusión vía intravenosa (IV) a pacientes con cáncer. MEDI4736 se administró con dosis de 0.1, 0.3, 1, 3, 10 y 15 mg/kg. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo del estudio. El primer día de dosificación se considera el Día 1, y la evaluación de la enfermedad

ocurre después de 6, 12 y 16 semanas, y luego cada 8 semanas.

Se realizó un aumento de dosis con administración cada 2 semanas (C2S) (+/- 2 días) a diferentes cohortes con dosis de 0.1, 0.3, 1, 3 y 10 mg/kg.

5 Se realizó un aumento de dosis con administración cada 3 semanas (C3S) a 15 mg/kg. Luego se lleva a cabo una fase de expansión mediante la dosis máxima tolerada (DMT) o dosis biológica óptica (DBO) identificada en el aumento de dosis.

También puede realizarse una dosis de 15 mg/kg C2S.

AUMENTO DE LA DOSIS

10 En la fase de aumento de dosis, la primera dosis de MEDI4736 se administró a todos los sujetos en la primera cohorte como una infusión de 0.1 mg/kg administrada más de 4 horas. Las infusiones posteriores (la segunda y la tercera dosis, etc.) para la primera cohorte se administraron en 60 minutos C2S. Las dosis para las cohortes posteriores fueron 0.3, 1.0, 3.0 o 10 mg/kg, administradas como una infusión IV de 60 minutos C2S. Un resumen de las cohortes de dosis para el aumento de dosis inicial se proporciona en la Tabla 1 a continuación. También se administraron dosis adicionales de 15 mg/kg C3S.

15 Tabla 1: Régimen de dosificación C2S

Cohorte de dosis	Número de sujetos	Régimen de dosificación
1	3-6	0.1 mg/kg como una infusión IV de 4 horas para la dosis inicial, y luego como una infusión IV de 60 minutos una vez cada 2 semanas
2	3-6	0.3 mg/kg como una infusión IV de 60 minutos una vez cada 2 semanas
3	3-6	1.0 mg/kg como una infusión IV de 60 minutos una vez cada 2 semanas
4	3-6	3.0 mg/kg como una infusión IV de 60 minutos una vez cada 2 semanas
5	3-6	10 mg/kg como una infusión IV de 60 minutos una vez cada 2 semanas
6	3-6	15 mg/kg como una infusión IV de 60 minutos una vez cada 3 semanas

Al completarse todas las cohortes en el régimen de aumento de dosis C2S, un aumento de dosis separado utilizando el régimen C3S comienza y procede a una dosis de hasta 15 mg/kg C3S en base a la seguridad disponible, PK/farmacodinámica y datos clínicos. La dosis inicial en el aumento C3S es la tasa de dosificación equivalente (en promedio mg/kg/semana) a la dosis biológica óptima (DBO) (o la dosis más alta evaluada si no se identifica una DBO).

20 Los sujetos en la fase de aumento de dosis continúan el tratamiento hasta que se confirma la EP, ocurre el inicio de terapia alternativa contra el cáncer, toxicidad no aceptable u otras razones para discontinuar el tratamiento. En aquellos sujetos que alcanzan el control de enfermedad (CE) confirmado, el tratamiento puede continuar hasta 6 meses después de la fecha del CE confirmado. El CE incluirá enfermedad estable (ES) con una duración de 3 o más meses, respuesta parcial (RP) y respuesta completa (RC).

25 EXPANSIÓN DE LA DOSIS

Después de completarse el aumento de dosis a un régimen C2S y C3S, se selecciona el régimen de dosis para la fase de expansión. Los sujetos inscritos en las cohortes de expansión de dosis recibirán MEDI4736 a la dosis máxima tolerada (DMT), dosis biológica óptima (DBO) o la dosis más alta evaluada durante el aumento de dosis si no se determina una DMT o DBO, proporcionada como una infusión IV en la dosis y frecuencia seleccionadas. Los sujetos que logran un control de la enfermedad (CE) continuarán el tratamiento y luego ingresarán a un período de mantenimiento. Como resultado de las pruebas de enfermedad progresiva (EP) en cualquier momento durante el período de mantenimiento, se volverá a administrar MEDI4736 como una infusión IV hasta que se confirme la EP u otra razón para discontinuar MEDI4736.

PERÍODO DE MANTENIMIENTO

Los sujetos que logran un control de la enfermedad (CE) durante las fases de aumento o expansión ingresan al período de mantenimiento en el que el tratamiento puede continuar hasta seis meses después de la fecha del CE confirmado.

Durante el período de mantenimiento, MEDI4736 se administra en forma de una infusión IV cada 2 meses durante 6 meses. Se realizará una exploración física de los sujetos al segundo, cuarto y sexto mes. Después de un período de 6 meses cada 2 meses de dosificación, se discontinúa el uso de MEDI4736. Como resultado de las pruebas de enfermedad progresiva (EP), se vuelve a administrar MEDI4736 como una infusión IV a un esquema de C2S o C3S hasta EP confirmada, inicio de terapia alternativa contra el cáncer, toxicidad no aceptable, retiro de consentimiento u otra razón para discontinuar el tratamiento, por un máximo de 2 años.

(c) EVALUACIONES FARMACOCINÉTICAS, ANTITUMORALES Y DE SEGURIDAD

La medición de las concentraciones de MEDI4736 en suero se realizaron utilizando un inmunoensayo validado durante la fase de aumento de dosis C2S. Se recogieron las muestras de sangre para evaluación farmacocinética, así como para las concentraciones de B7-H1 soluble (B7-H1s), de acuerdo con los siguientes esquemas durante la fase de aumento de dosis C2S:

- Primera dosis: Día 1 predosis, fin de la infusión (EOI), y 3 horas después del EOI, y los Días 2, 3, 5 y 10 (+/- 1 día). Se tomó una muestra adicional a las 2 horas después del comienzo de la infusión durante la primera infusión inicial de 4 horas del sujeto de estudio.
- Segunda dosis: Predosis, EOI, 3 horas después de EOI y Día 8.
- Posteriores dosis con números pares únicamente: Predosis y EOI.
- Tras la discontinuación o última dosis, debería extraerse una muestra farmacocinética (PK) a los 14 días, 30 días, 2 y 3 meses después de la última dosis.

Para dosificación C2S, las evaluaciones farmacocinéticas se realizan en el mismo esquema que la dosificación C2S excepto que también se recoge una muestra de sangre el Día 15 después de la primera dosis. Durante la fase de expansión de dosis, las evaluaciones farmacocinéticas se realizan cada dos meses (Día 1 predosis y EOI). Además, tras la discontinuación o última dosis, se extrae una muestra farmacocinética (PK) a los 14 días, 30 días, 2 meses y 3 meses después de la última dosis. Durante la fase de mantenimiento, las evaluaciones y análisis farmacocinéticos de B7-H1s se llevan a cabo los Días 14 y 30 (+/- 3 días), y los meses 2, 4 y 6 (+/- 1 semana).

Se evaluó la presencia de anticuerpos antifármacos (ADA) (y continuará evaluándose) el Día 2 (preinfusión) y a todas las dosis después de la dosis 2 durante la fase de aumento de dosis C2S. Se evaluará la ADA de acuerdo con el mismo esquema en las fases de aumento de dosis C3S y expansión de dosis. Durante la fase de mantenimiento, se evaluará la ADA el mes 6 (+/- 1 semana).

Se realizaron evaluaciones de tumor (y continuarán realizándose) durante la detección (día -28 a día -1) y la semana 7 en la fase de aumento de dosis C2S. Las evaluaciones de tumor se realizan con el mismo cronograma que en la fase de aumento de dosis C3S y la fase de expansión de dosis. Las evaluaciones de tumor pueden incluir las siguientes evaluaciones: exploración física (con fotografía y medición de lesiones en la piel según corresponda), TC o escaneo por MRI de tórax, abdomen y pelvis, y TC o escaneo por MRI del cerebro. La tomografía computada o escaneo por MRI del cerebro se realiza solo en la detección o si el sujeto presenta síntomas neurológicos. Durante la fase de mantenimiento, se realizan las evaluaciones de tumor los meses 2, 4 y 6 (+/- 1 semana).

Durante la fase de expansión, también se toman biopsias de tumor durante la detección (día -28 al día -1) y la semana 7.

Las evaluaciones de la actividad antitumor se basan en la tasa de respuesta objetiva (TRO) inmune, tasa de control de enfermedad (TCE) inmune, duración de la respuesta (DR) inmune, supervivencia sin evolución (SLE) inmune y supervivencia general (SG). Los criterios de respuesta inmune (Wolchok *et al.*, *Clin Cancer Res.* 15:7412-20 (2009)) se utilizaron para determinar la respuesta del tumor.

La TRO se define como la proporción de sujetos con respuesta completa (RC) confirmada o respuesta parcial (RP) confirmada. Las respuestas confirmadas son aquellas que persisten en el estudio de formación de imágenes por repetición ≥ 4 semanas después de la documentación inicial de respuesta. La TCE se define como la proporción de sujetos con RC, RP o enfermedad estable (EE) (los sujetos que alcanzan ES se incluirán en la TCE si mantienen la EE durante ≥ 3 meses). El intervalo de confianza (IC) de 95% de TRO y TCE se estimó utilizando el método de probabilidad exacta. La duración de la respuesta (DR) es la duración de la primera documentación de respuesta objetiva a la primera evolución de la enfermedad documentada. La supervivencia libre de evolución (SLE) se mide desde el comienzo del tratamiento con MEDI4736 hasta la documentación de evolución de enfermedad inmune o muerte debido a cualquier causa, lo que ocurra primero. La supervivencia general (SG) es el tiempo desde el comienzo del tratamiento con MEDI4736 hasta la muerte.

Los eventos adversos se monitorean tras la administración de MEDI4736. Otras evoluciones incluyen exploración física, monitoreo de signos vitales y mediciones de laboratorio.

EJEMPLO 2: Resultados

(a) CARACTERÍSTICAS DE INSCRIPCIÓN Y REFERENCIA INICIAL

5 Las características de referencia inicial de los sujetos a los que se les administró 0.1, 0.3 o 1 mg/kg de MEDI4736 en la fase de aumento de dosis C2S se proporcionan en la Tabla 2 a continuación. Además, se ha tratado a 245 pacientes con 10 mg/kg C2S y se trató a 6 pacientes con 15 mg/kg C3S.

Tabla 2: Datos demográficos para la dosificación C2S

Característica	0.1 mg/kg (n=4)	0.3 mg/kg (n=4)	1.0 mg/kg (n=3)	Total (N=11)
Edad promedio (años)	58.5 (46–65)	68.0 (65–71)	65.3 (43–77)	63.8 (43–77)
Género (masculino/femenino)	2/2	3/1	1/2	6/5
ECOG 1 en la referencia inicial (n)	2	1	2	5
ECOG 0 en la referencia inicial (n)	2	3	1	6
Número promedio de tratamientos del cáncer previos (rango)	9.8 (5–17)	5.8 (4–9)	6.0 (1–10)	7.3 (1–17)
Tumor colorrectal (n)	0	1	0	1
Melanoma (n)	1	0	1	2
NSCLC (n)	3	3	2	8

Las características de referencia inicial de los sujetos a los que se les administró 0.1, 0.3, 1, 3, 10 o 15 mg/kg de MEDI4736 en las fases de aumento de dosis C2S y C3S se proporcionan en la Figura 3.

10 (b) FARMACOCINÉTICA

Los datos de farmacocinética que resultan de la administración de MEDI4736 a 0.1 y 0.3 mg/kg en la fase de aumento de dosis C2S se resumen en la Figura 4. MEDI4736 exhibió una PK no lineal a dosis más bajas, pero una PK lineal con dosis ≥ 1.0 mg/kg C2S. Ver la Figura 5. MEDI4736 también mostró un aumento dependiente de la dosis en el acoplamiento con el objetivo (Figura 6), consistente con la unión de MEDI4736 con B7-H1. En base a los cálculos que utilizan datos de PK y mediciones de B7-H1 soluble, se logró una ocupación objetivo considerable con dosis ≥ 0.3 mg/kg C2S, y se espera una saturación casi completa a dosis ≥ 3 mg/kg C2S. Ver la Figura 6.

15 (c) EFICACIA

20 Se observó un encogimiento del tumor a todos los niveles de dosis, incluido en pacientes sometidos a mucho pretratamiento y en pacientes con grandes cargas tumorales. La actividad fue aparentemente rápida (6 semanas) y fue durable. En pacientes que recibieron tan solo 0.1 mg/kg C2S se observaron respuestas parciales (RP) y enfermedad estable (EE). Ver la Figura 7 y la Tabla 3 a continuación.

Dosis (mg/kg)	Frecuencia de dosis	ID del sujeto	Número de dosis recibidas	Mejor respuesta	% de cambio en la carga tumoral
0.1	C2S	1056201004	25	EE	-47.6
0.1	C2S	1056201006	11	EP	50.3
0.1	C2S	1245501002	3	NE	NE
0.1	C2S	1245501003	8	EP	55.8
0.3	C2S	1094301002	5	EP	+>100

ES 2 749 744 T3

0.3	C2S	1245501006	24	RP	-60.1
0.3	C2S	1351901002	1	NE	NE
0.3	C2S	1351901004	22	RP	-71.2
1	C2S	1056201009	19	EE	-46.6
1	C2S	1094301003	18	RP	-83.3
1	C2S	1351901007	17	RP	-76.8
3	C2S	1056201010	5	EE	-16.1
3	C2S	1094301004	7	EP	38
3	C2S	1351901008	3	EP	+>100
10	C2S	1002501208	5	EE	32.4
10	C2S	1056201201	5	EP	+>100
10	C2S	1094301205	13	EE	9.3
10	C2S	1245501206	5	EP	60
10	C2S	1351901209	3	EP	82
10	C2S	1371501207	2	EP	75.1
15	C3S	1002501313	1	NC	NC
15	C3S	1056201213	4	EE	16.4
15	C3S	1245501211	5	EE	-5
15	C3S	1351901223	4	EE	10
15	C3S	1371501297	2	NC	NC
15	C3S	1372001228	5	EE	0

Además, las cargas tumorales se redujeron hasta un 83% en pacientes que recibieron hasta 10 mg/kg C2S. Ver las Figuras 7-9. Por ejemplo, un paciente con adenocarcinoma NSCLC (1351901004) que recibió 0.3 mg/kg mostró un 31% de reducción en la carga tumoral después de 6 semanas y un 71% de reducción de la carga tumoral después de 23 semanas. Se utilizaron esteroides profilácticos en un sujeto y no parecieron afectar la actividad clínica.

- 5 En la fase de expansión de dosis, se observó inicialmente actividad clínica en sujetos con cáncer pulmonar no microcítico, melanoma y cáncer pancreático. Se observó enfermedad estable (a las 12 semanas) en sujetos con cáncer pulmonar no microcítico (no escamoso), cáncer pancreático, cáncer GI, melanoma y carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello.
- 10 El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para todos los niveles de dosis para NSCLC (no escamoso y escamoso) se muestra en la Figura 10.
- El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para todos los niveles de dosis para melanoma cutáneo avanzado se muestra en la Figura 11.
- El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con SCCHN tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS se muestra en la Figura 12.
- 15 El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con adenocarcinoma pancreático tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS se muestra en la Figura 13. Hay 8 sujetos con EE [41-108 días] o mejor. De estos, 6 pacientes tenían \geq 2L de terapia antes de inscribirse al estudio. Siete de ocho pacientes con EE o mejor son PD-L1(-) (el estado de PD-L1 del otro paciente se desconoce).
- 20 El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con cáncer gastroesofágico tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS se muestra en la Figura 14. Hay 9 sujetos con EE [35-174 días] o mejor. De estos, 6 tenían \geq 2L de terapia antes de inscribirse al estudio. Tres pacientes con EE o mejor son PD-L1(-), 2 son PD-

L1(+) y el resto se desconoce.

5 El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS se muestra en la Figura 15. De los 17 pacientes inscritos, todos recibieron Sorafenib anteriormente. Tres son VHB(+), 2 son VHC(+) y el resto son VHB(-) y VHC(-). Hay 5 sujetos con EE [33-76 días] o mejor. De estos, 4 tuvieron $\geq 2L$ de terapia antes de inscribirse; 1 VHB(+); 4 VHB (-) y VHC(-). Tres pacientes con EE o mejor son PD-L1(-) y el estado de PD-L1 es desconocido en el resto de estos pacientes.

El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS se muestra en la Figura 16.

10 El cambio porcentual de tamaño de tumor con respecto a la referencia inicial para pacientes con melanoma uveal tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS se muestra en la Figura 17.

15 Una comparación del cambio porcentual en el tamaño del tumor a partir de la referencia inicial para pacientes con NSCLC tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 2CS evaluables para 2 escaneos se muestra en la Figura 18A. La gráfica muestra pacientes con tumores PD-L1 positivos, tumores PD-L1 negativos y pacientes cuyo estado de tumor PD-L1 no estaba disponible. Los pacientes que se identificaron como fumadores se muestran con una estrella. La TRO (CR + PR confirmado) para todos los pacientes fue 3.7%. La tasa TRO para pacientes PD-L1+ fue 10%.

20 Una comparación del cambio porcentual en el tamaño del tumor a partir de la referencia inicial para pacientes con NSCLC tratados con todos los niveles de dosis de MEDI4736 2CS evaluables para 1 escaneo se muestra en la Figura 18B. La gráfica muestra pacientes con tumores PD-L1 positivos, tumores PD-L1 negativos y pacientes cuyo estado de tumor PD-L1 no estaba disponible. Los pacientes que se identificaron como fumadores se muestran con una estrella. La TRO (CR + PR confirmados) para todos los pacientes confirmados fue 4.3% (TRO para todos los pacientes no confirmados fue 8.5%). La tasa TRO para pacientes PD-L1+ fue 8.3%.

El cambio en el tamaño de tumor para 6 tipos de tumor en la Fase de Aumento se muestra en la Figura 19.

25 La respuesta de un paciente en la Fase de Expansión tratado con 10 mg/kg de MEDI4736 C2S se muestra en la Figura 20. En el Panel superior izquierdo, se marca el tumor del paciente. Después de la semana 6, el tumor se encogió tal como se muestra en el panel superior derecho.

Un efecto drástico de regresión de tumor en un paciente con SCCHN (PD-L1+) después de solo dos infusiones de MEDI4736 (10 mg/kg C2S) se muestra en la Figura 21.

Tinción de PD-L1

30 La tinción de PD-L1 en tejido de tumor de un panel de tumores se realizó para evaluar el nivel de PD-L1 en varios tumores por IHC. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Tumor	N examinado	N PD-L1 positivo	% Positivo
NSCLC – SCC	75	22	29.3
NSCLC – Adeno	36	12	33.3
CP no microcítico	37	2	5.4
Mama - TN	42	11	26.2
SCC de cabeza y cuello	18	3	16.7
Gástrico	20	3	15.0
HCC	40	4	10.0
Vejiga urinaria	18	2	11.1
Melanoma uveal	12	3	25.0
Mesotelioma	20	1	12.6
Páncreas	25	1	3.6
CRC	32	1	3.1

RCC	20	0	0.0
Ovario	48	0	0.0

La dosis de 10 mg/kg C2S (N=245) se toleró bien. Los EAG más frecuentes se muestran en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5

	C2S					C3S
	0.1 mg/kg N = 4	0.3 mg/kg N = 4	1 mg/kg N = 3	3 mg/kg N = 3	10 mg/kg N = 245	15 mg/kg N = 6
15 EA más frecuentes por término preferido						
Fatiga	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	68 (27.8%)	3 (50.0%)
Disnea	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	40 (16.3%)	1 (16.7%)
Náusea	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	37 (15.1%)	2 (33.3%)
Falta de apetito	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	32 (13.1%)	0 (0.0%)
Constipación	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	28 (11.4%)	0 (0.0%)
Pirexia	0 (0.0%)	3 (75.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	21 (8.6%)	2 (33.3%)
Tos	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	20 (8.2%)	3 (50.0%)
Dolor abdominal	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	20 (8.2%)	1 (16.7%)
Diarrea	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	19 (7.8%)	0 (0.0%)
Erupción cutánea	1 (25.0%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	18 (7.4%)	0 (0.0%)
Vómitos	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20 (8.2%)	1 (16.7%)
Mareos	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	17 (6.9%)	0 (0.0%)
Dolor de cabeza	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	16 (6.5%)	1 (16.7%)
Prurito	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	19 (7.8%)	0 (0.0%)
Escalofríos	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (6.9%)	0 (0.0%)

(d) SEGURIDAD Y ANTICUERPOS ANTIFÁRMACO

- 5 MEDI4736 generalmente se toleró bien. No se observó neumonitis, colitis (de ningún grado) ni hiperglicemia. Adicionalmente, no se observaron eventos de Grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en las cohortes de 0.1 a 3 mg/kg. No se observaron toxicidades de limitación de la dosis. Un resumen de los Eventos Adversos para las 6 cohortes se muestra en la Tabla 6 a continuación:

Tabla 6: Resumen de seguridad - Presentación de eventos adversos

	C2S					C3S
	0.1 mg/kg N = 4	0.3 mg/kg N = 4	1 mg/kg N = 3	3 mg/kg N = 3	10 mg/kg N = 245	15 mg/kg N = 6
Cualquier EA	4 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	178 (72.7%)	6 (100%)
EA G3/4	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	60 (24.5%)	2 (33.3%)
EAG	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	49 (20.0%)	2 (33.3%)
EA a D/C	1	1 (25.0%)	0	0	15 (6.1%)	0
EA relacionado	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	82 (33.5%)	5 (83.3%)
EA G3/4 relacionado	0	0	0	0	12 (4.9%)	1 (16.7%)
EA relacionado con D/C*	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

Una incidencia extremadamente baja de ADA se observó en el rango de dosis de 0.1 a 3 mg/kg. En particular, solo 1 de 15 pacientes que recibieron una dosis del rango de dosis de 0.1 a 1 mg/kg evaluados eran ADA positivos con implicaciones de PK/PD. No hubo pruebas de impacto en la exposición al fármaco o supresión objetivo en el rango de dosis de 0.1 a 1.0 mg/kg.

5 (e) ANÁLISIS

Este estudio demuestra que MEDI4736 tiene propiedades de pK favorables y generalmente se tolera bien. Además, MEDI4736 es efectivo en el tratamiento de tumores sólidos (incluido a modo no taxativo melanoma, cáncer pulmonar no microcítico, adenocarcinoma pancreático, melanoma uveal, carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, cáncer gastroesofágico y carcinoma hepatocelular) mientras que produce una baja incidencia de ADA. Se observó un beneficio clínico a todos los niveles de dosis evaluados y se informó actividad en apenas 6 semanas.

EJEMPLO 3: Cuantificación de B7-H1 soluble

El B7-H1 soluble (no unido a MED4736) se midió utilizando un ensayo de base electroquimioluminiscente (ECL). El procedimiento específico utilizado para ensayar el B7-H1 soluble en suero humano se muestra a continuación.

(a) PREPARACIÓN DE PLACAS

15 La Solución Amortiguadora I-Block (IBB) (MedImmune) se equilibró a temperatura ambiente (TA) y se transfirió a un depósito de reactivo (Fisher Scientific #07-200-127). Se colocaron con pipetas 150 µl de IBB en cada pocillo de placa de placas recubiertas con estreptavidina (Meso Scale Discovery ("MSD") Cat. L11SA/L15SA). Las placas se cubrieron y se incubaron a TA por un mínimo de una hora (no más de cuatro horas) con agitación a aproximadamente 450 rpm en un agitador de placa orbital.

20 La Solución de Trabajo (WS) de Anticuerpo de Captura se preparó inmediatamente antes del uso de IBB a TA. El anticuerpo de captura es un anticuerpo IgG1 TM de B7-H1 antihumano biotinilado, clon 2.7A4 tal como se describe en el documento US 2013/0034559. Primero, al menos 100 µL de solución concentrada de anticuerpo de captura se prediluyó en IBB a una concentración de 1000 µg/ml tal como se muestra en la Tabla 7 a continuación. Luego, se prepararon 250 µg/mL de WS de Anticuerpo de Captura en IBB en tubos de polipropileno utilizando los volúmenes indicados en la Tabla 8 a continuación. La WS de Anticuerpo de Captura se transfirió luego a un depósito de reactivo.

Tabla 7: Predilución de Solución Concentrada de Anticuerpo de Captura asumiendo una concentración de 10 mg/mL

Solución	Concentración objetivo	IBB Vol (µL)	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
Predilución de anticuerpo de captura (EP)	1000 µg/mL	90	Solución concentrada de anticuerpo de captura	10	10

Tabla 8: Preparación de WS de Anticuerpo de Captura a partir de EP de Anticuerpo de Captura

Solución	Concentración objetivo	IBB Vol (µL)	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
Predilución A	10 µg/mL	990	EP de Anticuerpo de Captura	10	100
WS de Anticuerpo de Captura	250 ng/mL	7800	Predilución A	200	40

30 El bloqueo de placas finalizó mediante el lavado de las placas con 3 x 300 µL de Solución Amortiguadora ELISA 1X (1x PBS, 0.05% Tween 20) utilizando una lavadora de placas. Las placas se secaron mediante transferencia y se recubrieron con 35 µL por pocillo de WS de Anticuerpo de Captura. Las placas se sellaron y se incubaron durante 1 hora a TA mientras se agitó a aproximadamente 450 rpm en un agitador de placa orbital.

(b) MUESTRA DE PRUEBA, MUESTRA DE REFERENCIA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS DE CONTROL DE CALIDAD

35 Las muestras de suero humano a evaluar se descongelaron a TA y se mezclaron cuidadosamente hasta que estaban uniformes. Estas muestras se utilizaron sin diluir.

Soluciones concentradas estándar de referencia (Solución concentrada de RS) de B7-H1 recombinante se prediluyeron en Matriz de ensayo (AM): Suero de Ternero Neal (Lonza, Cat 14-401F) a una concentración de 47 µg/mL tal como se indica en la Tabla 9 a continuación. Predilución de RS se diluyó en serie en AM como se indica en la Tabla 10 a

ES 2 749 744 T3

continuación para concentraciones estándar de referencia finales de 2000 (S1), 1000 (S2), 500 (S3), 250 (S4), 125 (S5), 62.5 (S6), 31.3 (S7), 15.6 (S8), 7.8 (S9) y 3.9 (S10) µg/mL. También se incluyó una muestra de AM solo. Se prepararon diluciones en tubos de titulación de polipropileno o equivalente.

5 Tabla 9: Predilución de Solución Concentrada Estándar de Referencia asumiendo una Concentración de RS de 470 µg/mL.

Solución	Concentración objetivo	Vol de Matriz de ensayo (µL)	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
Predilución de RS	47 µg/mL	90	Solución concentrada RS, 470 µg/mL	10	10

Tabla 10: Preparación de diluciones estándar de referencia

Solución	Concentración objetivo	Vol de Matriz de ensayo (µL)	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
Predilución A	4.700 µg/mL	90	Predilución de RS 47 µg/mL	10	10.0
Predilución B	47 ng/mL	990	Predilución A	10	100.0
S1	2.000 pg/ml	800	Predilución B	35.6	23.5
S2	1000 pg/ml	400	S1	400	2.0
S3	500 pg/ml	400	S2	400	2.0
S4	250 pg/ml	400	S3	400	2.0
S5	125 pg/ml	400	S4	400	2.0
S6	62.5 pg/ml	400	S5	400	2.0
S7	31.3 pg/mL	400	S6	400	2.0
S8	15.6 pg/mL	400	S7	400	2.0
S9	7.8 pg/mL	400	S8	400	2.0
S10	3.9 pg/mL	400	S9	400	2.0
AM	0 pg/mL	400	N/A	N/A	N/A

10 Prediluciones de la muestra de control de calidad (CC) en AM así como muestras de CC alto, medio y bajo se prepararon en tubos de polipropileno o equivalente tal como se indica en la Tabla 11 a continuación. La solución concentrada de CC utilizada fue la proteína B7-H1 recombinante en 90% de suero de ternera (Lonza, Cat. 14-401F).

Tabla 11: Preparación de diluciones de muestra de CC

Solución	Concentración objetivo	Vol de Matriz de ensayo (µL)	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
Predilución A	4.700 µg/mL	90	QCS, 47 µg/mL	10	10.0
Predilución B	47 ng/mL	990	Predilución A	10	100.0
Predilución C	4.7 pg/ml	180	Predilución B	20	10.0
Predilución D	0.47 pg/ml	180	Predilución C	20	10.0
CC1 (Alto)	800 pg/ml	400	Predilución B	6.9	58.8
CC2 (Med)	200 pg/ml	400	Predilución C	17.8	23.5

ES 2 749 744 T3

CC3 (Bajo)	32 pg/ml	400	Predilución D	29.2	14.7
------------	----------	-----	---------------	------	------

(c) DETECCIÓN DE B7-H1 SOLUBLE

5 Las placas preparadas se lavaron con 3 x 300 µL de Solución Amortiguadora de Lavado ELISA 1X y se secaron por transferencia. Las muestras de prueba, estándares de referencia, controles de calidad y matriz de ensayo solo se transfirieron a pocillos en duplicado sobre las placas (35 µl cada uno). Las placas se sellaron y se incubaron durante 30 minutos a TA con agitación a aproximadamente 450 rpm en un agitador de placa orbital.

Se preparó una Solución de Trabajo (WS) de Anticuerpo de Detección Primaria en IBB (1 µg/mL) en tubos de polipropileno tal como se indica en la Tabla 12 a continuación. El anticuerpo de detección primaria fue el clon 130021 del anticuerpo IgG1 de B7-H1 antihumano de ratón (R&D Systems, Cat. MAB1561) (0.5 mg/ml).

Tabla 12: Preparación de Solución de Trabajo (WS) de Anticuerpo de Detección Primaria

Solución	Concentración objetivo	IBB Vol (µL)	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
WS de anticuerpo de detección primaria	1 µg/mL	8000	Solución concentrada de anticuerpo de detección primaria, 500 µg/mL	16	500

10 Las placas se retiraron del agitador y se lavaron con 3 x 300 µL de Solución Amortiguadora de Lavado ELISA 1X y se secaron por transferencia. El Anticuerpo de Detección Primaria WS se transfirió a un depósito de reactivo, y luego se colocaron con pipetas 35 µl en cada pocillo de las placas. Las placas se sellaron nuevamente y se incubaron a TA durante una hora con agitación a aproximadamente 450 rpm en un agitador de placa orbital.

15 Se preparó una Solución de Trabajo (WS) de Anticuerpo de Detección Secundaria en IBB (1 µg/mL) en tubos de polipropileno tal como se indica en la Tabla 13 a continuación. El anticuerpo de detección secundaria fue anticuerpo policlonal de B7-H1 antirratón de cabra etiquetado con rutenio (MSD, Cat. R32AC-1) (0.5 mg/ml). La WS de Anticuerpo de Detección Secundaria se protegió de la luz.

Tabla 13: Preparación de Solución de Trabajo de Anticuerpo de Detección Secundaria (WS)

Solución	Concentración objetivo	IBB Vol (µL)	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
WS de anticuerpo de detección secundaria	1 µg/mL	8000	Solución concentrada de anticuerpo de detección secundaria, 500 µg/mL	16	500

20 Las placas se retiraron del agitador y se lavaron con 3 x 300 µL de Solución Amortiguadora de Lavado ELISA 1X y se secaron por transferencia. La WS de Anticuerpo de Detección Secundaria se transfirió a un depósito de reactivo y luego se colocaron con pipetas 35 µl en cada pocillo de las placas. Las placas se sellaron nuevamente y se incubaron a TA durante una hora con agitación a aproximadamente 450 rpm en un agitador de placa orbital protegiéndose de la luz.

25 Se preparó Solución Amortiguadora de Lectura T (1x) mediante dilución del reactivo de la Solución Amortiguadora de Lectura T (4x) (MSD Cat. R92TC-1) en Agua de Grado de Cultivo Celular en tubos de polipropileno tal como se indica en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14: Preparación de Solución de Trabajo de Anticuerpo de Detección Secundaria (WS)

Solución	Concentración objetivo	Vol de agua (µL) de grado de cultivo celular	Solución fuente	Solución fuente Vol (µL)	Factor de dilución
Solución amortiguadora de lectura T 1x	1x	15	Solución amortiguadora de lectura T 4x	5	4

ES 2 749 744 T3

Las placas se retiraron del agitador y se lavaron con 3 x 300 µL de Solución Amortiguadora de Lavado ELISA 1X. Las placas se cubrieron y se secaron por transferencia solo inmediatamente antes de la adición de Solución Amortiguadora de Lectura T 1X. La Solución Amortiguadora de Lectura T (1x) se transfirió a un depósito de reactivo. Las placas de ensayo se descubrieron para leerse y secarse por transferencia. La Solución Amortiguadora de Lectura T (1x) se colocó con pipetas en todos los pocillos de la placa de ensayo (150 µl), y la placa se leyó en 5 minutos.

(d) ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se transfirieron al software SoftMax® Pro GxP v. 5.2 (Molecular Devices) para análisis, y las concentraciones del Estándar de Referencia se graficaron con respecto a los valores de señal ECL utilizando un modelo de ajuste de curva logística de 4 parámetros ponderado $1/y^2$.

10 El pg/ml de B7-H1s para todos los Estándares de Referencia y diluciones de muestra de CC se (re)calculó. También se calculó el coeficiente de variación (%CV) de pocillos en duplicado para cada Estándar de Referencia y la dilución de la muestra de CC. Estos datos se usaron para determinar si una placa cumplía con los Criterios de Aceptación. Una placa se consideró válida si se cumplían los siguientes Criterios de Aceptación.

15 1- el % promedio de recuperación para los niveles de Estándares de Referencia S2 a S7 se encontraba dentro de $\pm 25\%$ y el nivel S8 se encontraba dentro de $\pm 30\%$ de la concentración nominal;

2- el %CV para cada concentración recalculada de los niveles de Estándar de Referencia S2 a S7 fue $\leq 25\%$, y el nivel S8 $\leq 30\%$;

3- el % promedio de recuperación para cada nivel de CC estaba dentro de $\pm 25\%$ de la concentración nominal; y

4- el % promedio de CV para la concentración recalculada para al menos 2 de 3 niveles de CC fue $\leq 25\%$.

20 Para placas válidas, el pg/ml de B7-H1s en cada muestra se calculó utilizando el Estándar de Referencia. Dado que las Muestras de Prueba se evaluaron puras, el factor de dilución para cada Muestra de Prueba es 1.0, y no fue necesaria una corrección de factor de dilución. Los datos resultantes representan las concentraciones de B7-H1s en 100% de suero.

25 Los datos para las Muestras de Prueba también se revisaron para determinar si cumplía con los Criterios de Aceptación. Las lecturas de la Muestra de Prueba se consideraron válidas si se cumplieron los siguientes Criterios de Aceptación.

1- la concentración recalculada de ambas repeticiones estuvo dentro del rango de trabajo del ensayo;

2- el % de CV para la concentración recalculada promedio de la Muestra de Prueba fue $\leq 25\%$.

30 En caso de que la concentración recalculada para una de las muestras de Prueba se encontrara dentro del rango de trabajo de ensayo y la otra fuera inferior al límite de cuantificación inferior del ensayo (LLOQ) o superior al límite de cuantificación superior del ensayo (ULOQ) se aplicaron los siguientes criterios:

- Si el % de CV de la concentración recalculada promedio es $>25\%$, la muestra de prueba se consideró inválida.

- Si el % de CV de la concentración recalculada promedio fue $\leq 25\%$ y la concentración recalculada promedio estaba dentro del rango de trabajo del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó la concentración recalculada promedio de la Muestra de Prueba.

35 - Si el % de CV de la concentración recalculada promedio fue $\leq 25\%$, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó como por debajo del límite de cuantificación o por encima del límite de cuantificación.

En caso de que la concentración recalculada para ambas repeticiones de la Muestra de Prueba se encontrara por debajo del LLOQ del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó como por debajo del límite de cuantificación.

40 En caso de que la concentración recalculada para una de las repeticiones de la Muestra de Prueba estuviera por debajo del rango de trabajo de ensayo y la otra repetición estuviera fuera del rango, se aplicaron los siguientes criterios:

- Si el valor de ECL de la repetición fuera de rango estaba debajo del ECL de LLOQ promedio del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó como inferior al límite de cuantificación.

45 - Si el valor de ECL de la repetición fuera de rango era superior al ECL de ULOQ promedio del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró inválida.

En caso de que la concentración recalculada para ambas repeticiones de la Muestra de Prueba se encontrara por encima del ULOQ del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó que estaba por encima del límite de cuantificación.

En caso de que la concentración recalculada para una de las repeticiones de la Muestra de Prueba estuviera por

encima del rango de trabajo de ensayo y la otra repetición estuviera fuera del rango, se aplicaron los siguientes criterios:

- Si el valor de ECL de la repetición fuera de rango estaba encima del ECL de ULOQ promedio del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó como superior al límite de cuantificación.

5 - Si el valor de ECL de la repetición fuera de rango era inferior al ECL de LLOQ promedio del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró inválida.

En caso de que la concentración recalculada para una de las repeticiones de la Muestra de Prueba se encontrara dentro del rango de trabajo de ensayo y la otra repetición estuviera fuera del rango, la Muestra de Prueba se consideró inválida.

En caso de que la concentración recalculada para ambas repeticiones de la Muestra de Prueba estuviera fuera de rango se aplicaron los siguientes criterios.

10 - Si ambos valores de ECL cayeron por debajo del ECL de LLOQ promedio del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó como inferior al límite de cuantificación.

- Si ambos valores de ECL cayeron por encima del ECL de ULOQ promedio del ensayo, la Muestra de Prueba se consideró válida y se informó como superior al límite de cuantificación.

15 - Si el valor de ECL de una repetición estaba por encima del ECL de LLOQ promedio del ensayo y el valor de ECL de la otra repetición estaba por encima del ECL de ULOQ, la Muestra de Prueba se consideró inválida.

Estos procedimientos se utilizaron para determinar el B7-H1 soluble en muestras de suero humano tal como se proporcionó anteriormente en los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

EJEMPLO 4: La expresión de PD-L1 impulsa la tasa de respuesta del paciente

20 El tejido del sujeto de pacientes con NSCLC se caracterizó por la expresión de PDL1 mediante inmunohistoquímica en muestras de tejido fijadas en formalina y embebidas en parafina. Se determinó que una muestra era "PD-L1 positiva" si la muestra contenía 25% o más células tumorosas con tinción de membrana de PDL1. La prevalencia de dichas muestras en la población de NSCLC utilizando el ensayo de PDL1 fue 20-40%.

25 Se determinó un algoritmo de corte y puntuación mediante evaluación de las muestras de ~60 pacientes en el ensayo de Fase I (CP1108). Con el corte establecido para las pruebas de Fase 3, aproximadamente 40% de los pacientes con NSCLC son PD-L1 positivos (Tabla 15, a continuación).

Tabla 15: La expresión de PD-L1 es un conductor clave de respuesta

Agente	PDL1+	PDL1-	NSCLC de Población PDL1+
MEDI4736	39%* (5/13)	5%* (1/19)	39% (24/62)

***Pacientes tratados <12 semanas antes de los datos cortados censurados**

30 Los pacientes que se identifica que tienen tumores de expresión de PDL1 tienen más probabilidad de responder al tratamiento con MEDI4736 que los pacientes no seleccionados (Tabla 16, a continuación). Hubo una tasa de respuesta objetiva de cincuenta por ciento en pacientes con NSCLC PDL1-positivos tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 durante más de 16-24 semanas (Tabla 16). Esta tasa de respuesta considerable no se observó en pacientes PDL1 negativos o no seleccionados (Tabla 16). Estos resultados indican que la expresión de PDL1 es un conductor clave de respuesta en NSCLC.

Tabla 16

35 **La respuesta objetiva evoluciona con el tiempo**

Tiempo desde la inscripción (MEDI4736 10mg/kg)	≥24 semanas	≥16 semanas	≥12 semanas	≥6 semanas
PD-L1+	50% (1/2)	50% (2/4)	39% (5/13)	25% (5/20)
PD-L1-	17% (1/6)	11% (1/9)	5% (1/19)	6% (2/35)
Sin seleccionar*	10% (2/20)	11% (3/27)	13% (6/47)	9% (7/75)

Las respuestas completas o parciales (RC/RP) a MEDI4736 se observaron en cincuenta por ciento de pacientes con NSCLC PDL1-positivos tratados con 10 mg/kg de MEDI4736 durante más de 16-24 semanas (Tabla 17, a continuación).

Las respuestas tempranas al tratamiento con MEDI4736 pueden observarse en solo 6-12 semanas (Tabla 17).

Tabla 17

Tasa de respuesta en pacientes con NSCLC PDL1+ (MEDI4736, 10mg/kg)

Tiempo desde la inscripción	≥24 semanas (dosificado ≤4/11/13)	≥16 semanas (dosificado ≤30/12/13)	≥12 semanas (dosificado ≤27/1/14)	≥6 semanas (dosificado ≤10/3/14)
PD-L1+, n	2	4	13	20
CR/PR, % (n)	50% (1)	50% (2)	38.5% (5)	25% (5)

Un conductor clave de respuesta a MEDI4736 es el estado de PD-L1+

- 5 Los pacientes no seleccionados no mostraron la misma tasa alta de respuesta a MEDI4736 (Tabla 18, a continuación).

Tabla 18

Tasa de respuesta en pacientes con NSCLC PDL1+ no seleccionados (MEDI4736, todas las dosis)

Tiempo desde la inscripción	≥24 semanas (dosificado ≤4/11/13)	≥16 semanas (dosificado ≤30/12/13)	≥12 semanas (dosificado ≤27/01/14)	≥6 semanas (dosificado ≤10/3/14)
Respuesta evaluable, n	31	38	58	87
CR/PR, % (n)	16.1% (5)	15.8% (6)	15.5% (9)	11.5% (10)

- 10 Un resumen de la respuesta de la enfermedad se proporciona en la Tabla 19.1 (10 mg/g C2S). En los casos en los que las muestras de tumor cumplieron con los criterios por ser PDL1-positivas, es decir, contenían 25% o más de células tumorosas con tinción de membrana PDL1 (MSCORE >25%), se observó una tasa de respuesta del 40% en pacientes tratados durante al menos 16 a 24 semanas o más. Se observó un treinta y tres por ciento de tasa de respuesta completa o parcial en sujetos con carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN) tratados con 10 mg/kg C2S durante al menos 16 a 24 semanas o más.

- 15 Un resumen de la respuesta de la enfermedad en todos los Niveles de Dosis se muestra en la Tabla 19.2. Las tasas de respuesta completa o parcial fueron las más altas en pacientes que cumplían con los criterios para NSCLC PDL1-positivos (Tabla 19.2). Se observó un mayor beneficio en NSCLC y SCCHN en tiempos de tratamiento más prolongados (Tabla 19.2). la Tabla 19.3 muestra un resumen de respuesta de enfermedad en sujetos con aumento de dosis (C2S y C3S).

Tabla 19.1
Resumen de respuesta de enfermedad - 10mg/kg c2s

		SUJETOS CON POTENCIAL SEGUIMIENTO DE															
		=24 Semanas				=16 Semanas				=12 Semanas				=6 Semanas			
		Dosif.<= 11/4/2013				Dosif.<= 12/30/2013				Dosif.<= 1/27/2014				Dosif.<= 3/10/2014			
		TODOS		EVALUABLES [4]		TODOS		EVALUABLES [4]		TODOS		EVALUABLES [4]		TODOS		EVALUABLES [4]	
TODOS LOS SUJETOS	N	55	53	118	112	166	159	264	246	264	246	264	246	264	246	264	246
RC/RP [1]		4 (7.3%)	4 (7.5%)	10 (8.5%)	10 (8.9%)	14 (8.4%)	14 (8.8%)	18 (6.8%)	18 (7.3%)	18 (6.8%)	18 (7.3%)	18 (6.8%)	18 (7.3%)	18 (6.8%)	18 (7.3%)	18 (6.8%)	18 (7.3%)
RESPUESTA MENOR [2]		7 (12.7%)	7 (13.2%)	15 (12.7%)	15 (13.4%)	21 (12.7%)	21 (13.2%)	38 (14.4%)	38 (15.4%)	38 (14.4%)	38 (15.4%)	38 (14.4%)	38 (15.4%)	38 (14.4%)	38 (15.4%)	38 (14.4%)	38 (15.4%)
RESPUESTA NO CONVENCIONAL [3]		3 (5.5%)	3 (5.7%)	3 (2.5%)	3 (2.7%)	3 (1.8%)	3 (1.9%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)	3 (1.1%)	3 (1.2%)
NSCLC	N	21	20	29	27	50	47	84	75	84	75	84	75	84	75	84	75
RC/RP [1]		2 (9.5%)	2 (10.0%)	3 (10.3%)	3 (11.1%)	6 (12.0%)	6 (12.8%)	7 (8.3%)	7 (9.3%)	7 (8.3%)	7 (9.3%)	7 (8.3%)	7 (9.3%)	7 (8.3%)	7 (9.3%)	7 (8.3%)	7 (9.3%)
RESPUESTA MENOR [2]		2 (9.5%)	2 (10.0%)	2 (6.9%)	2 (7.4%)	3 (6.0%)	3 (6.4%)	9 (10.7%)	9 (12.0%)	9 (10.7%)	9 (12.0%)	9 (10.7%)	9 (12.0%)	9 (10.7%)	9 (12.0%)	9 (10.7%)	9 (12.0%)
ESTADO DE PD-L1 DISPONIBLE N		8	6	14	13	34	32	62	55	62	55	62	55	62	55	62	55
PD-L1 POSITIVO (MSCORE >=25%)	N	2	2	4	4	14	13	24	20	24	20	24	20	24	20	24	20
RC/RP [1]		1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	5 (35.7%)	5 (38.5%)	5 (20.8%)	5 (25.0%)	5 (20.8%)	5 (25.0%)	5 (20.8%)	5 (25.0%)	5 (20.8%)	5 (25.0%)	5 (20.8%)	5 (25.0%)
RESPUESTA MENOR [2]		1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (7.1%)	1 (7.7%)	2 (8.3%)	2 (10.0%)	2 (8.3%)	2 (10.0%)	2 (8.3%)	2 (10.0%)	2 (8.3%)	2 (10.0%)	2 (8.3%)	2 (10.0%)
ESTADO DE PD-L1 DISPONIBLE N		19	18	27	25	47	44	76	68	76	68	76	68	76	68	76	68
PD-L1 POSITIVO (>=25% O MEDI >=5%)	N	7	7	10	10	20	19	32	28	32	28	32	28	32	28	32	28
RC/RP [1]		1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	5 (25.0%)	5 (26.3%)	5 (15.6%)	5 (17.9%)	5 (15.6%)	5 (17.9%)	5 (15.6%)	5 (17.9%)	5 (15.6%)	5 (17.9%)	5 (15.6%)	5 (17.9%)
RESPUESTA MENOR [2]		2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (10.0%)	2 (10.5%)	3 (9.4%)	3 (10.7%)	3 (9.4%)	3 (10.7%)	3 (9.4%)	3 (10.7%)	3 (9.4%)	3 (10.7%)	3 (9.4%)	3 (10.7%)
ESTADO DE PD-L1 (NUEVO)	N	18	17	25	23	45	42	73	65	73	65	73	65	73	65	73	65
PD-L1 POSITIVO (NUEVO) (>=25% O MEDI >=5%)	N	5	5	7	7	15	14	25	21	25	21	25	21	25	21	25	21
RC/RP [1]		1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	4 (26.7%)	4 (28.6%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)
RESPUESTA MENOR [2]		2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (13.3%)	2 (14.3%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)

[1] RC/RP: Todos confirmados y no confirmados (en base a RECIST para 10mg/kg o irRC para otros niveles de dosis)
 [2] Respuesta menor: reducción máx. en TL >0 - <30% y no hubo EP debido a nueva lesión o NTL
 [3] Respuesta no convencional: reducción máx. en TL > 30% y EP debido a nueva lesión
 [4] Población evaluable: todos los pacientes con evaluación de enfermedad o que murieron/discontinuaron debido EP clínica sin ninguna evaluación de la enfermedad.
 DIRÍJASE AL LISTADO DE DATOS DE RESPALDO 16.3.2.
 /SASDATA/cars/dev/medi4736/cdl108/assoc02/tables/distresp_mur4.sas BORRADOR 18MAY2014 16:54:02

Tabla 19.1
 Resumen de respuesta de enfermedad - 10mg/kg Q2W

	N	=24 Semanas						=12 Semanas						=6 Semanas					
		Dosif. <= 11/4/2013		Dosif. <= 12/30/2013		Dosif. <= 1/27/2014		Dosif. <= 1/27/2014		Dosif. <= 3/10/2014		Dosif. <= 3/10/2014		Dosif. <= 3/10/2014		Dosif. <= 3/10/2014			
		TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]		
PD-L1 NEGATIVO (<2.5%)		6	6	10	9	20	19	38	35										
RC/RP [1]		1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	2 (5.7%)										
RESPUESTA MENOR [2]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	5 (14.3%)										
N		3	3	15	15	22	22	44	41										
RC/RP [1]		1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	4 (9.1%)	4 (9.8%)										
RESPUESTA MENOR [2]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	5 (11.4%)	5 (12.2%)										
RESPUESTA NO CONVENCIONAL [3]		1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)										

[1] RC/RP: Todos confirmados y no confirmados (en base a RECIST para 10mg/kg o irRC para otros niveles de dosis)
 [2] Respuesta menor: reducción máx. en TL >0 - <30% y no hubo EP debido a nueva lesión o NTL
 [3] Respuesta no convencional: reducción máx. en TL > 30% y EP debido a nueva lesión
 [4] Población evaluable: todos los pacientes con evaluación de enfermedad o que murieron/discontinuaron debido EP clínica sin ninguna evaluación de la enfermedad.
 DIRÍJASE AL LISTADO DE DATOS DE RESPALDO 16.3.2.
 /SASDATA/cars/dev/medi4736/cdl1108/asco02/tables/di.sresp_mur4.sas BORRADOR 18MAY2014 16:54:02

Tabla 19.2
 Resumen de respuesta de enfermedad - Todos los niveles de dosis

	SUJETOS CON POTENCIAL SEGUIMIENTO DE																					
	≥24 Semanas				≥16 Semanas				≥12 Semanas				≥6 Semanas									
	Dosif. ≤= 11/4/2013			Dosif. ≤= 12/30/2013			Dosif. = 1/27/2014			Dosif. ≤= 3/10/2014			EVALUABLES[4]			EVALUABLES[4]			EVALUABLES[4]			
	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]
TODOS LOS SUJETOS	N	74	138	132	186	179	285	267														
RC/RP [1]		9 (12.2%)	15 (10.9%)	15 (11.4%)	19 (10.2%)	19 (10.6%)	23 (8.1%)	23 (8.6%)														
RESPUESTA MENOR [2]		11 (14.9%)	19 (13.8%)	19 (14.4%)	25 (13.4%)	25 (14.0%)	43 (15.1%)	43 (16.1%)														
RESPUESTA NO CONVENCIONAL [3]		3 (4.1%)	3 (4.2%)	3 (2.2%)	3 (2.3%)	3 (1.6%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)														
NSCLC	N	32	40	38	61	58	96	87														
RC/RP [1]		5 (15.6%)	5 (16.1%)	6 (15.8%)	9 (14.8%)	9 (15.5%)	10 (10.4%)	10 (11.5%)														
RESPUESTA MENOR [2]		5 (15.6%)	5 (16.1%)	5 (12.5%)	6 (13.2%)	6 (9.8%)	13 (13.5%)	13 (14.9%)														
ESTADO DE PD-L1 DISPONIBLE	N	8	14	13	34	32	62	55														
PD-L1 POSITIVO (MSCORE >=25%)	N	2	4	4	14	13	24	20														
ESTADO DE PD-L1 DISPONIBLE	N	24	32	30	52	49	82	74														
PD-L1 POSITIVO (>=25% O MEDI >=5%)	N	8	11	11	21	20	33	29														
ESTADO DE PD-L1 (FRESCO)	N	18	25	23	45	42	73	65														
PD-L1 POSITIVO (FRESCO) (>=25% O MEDI >=5%)	N	5	7	7	15	14	25	21														
RC/RP [1]		1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	4 (26.7%)	4 (28.6%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)														
RESPUESTA MENOR [2]		2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (13.3%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)														

[1] RC/RP: Todos confirmados y no confirmados (en base a RECIST para 10mg/kg o irRC para otros niveles de dosis)
 [2] Respuesta menor: reducción máx. en TL >0 - <30% y no hubo EP debido a nueva lesión o NTL
 [3] Respuesta no convencional: reducción máx. en TILs > 30% y EP debido a nueva lesión
 [4] Población evaluable: todos los pacientes con evaluación de enfermedad o que murieron/discontinuaron debido EP clínica sin ninguna evaluación de la enfermedad.
 DIRIJASE AL LISTADO DE DATOS DE RESPALDO 16.3.2.
 /SASDATA/cars/dev/medi4736/cd1108/asco02/tablas/disresp_mur4.sas BORRADOR 18MAY2014 16:54:04

Tabla 19.2
 Resumen de respuesta de enfermedad - Todos los niveles de dosis

	N	SUJETOS CON POTENCIAL SEGUIMIENTO DE						≥6 Semanas Dosif. ≤= 3/10/2014 TODOS EVALUABLES[4]
		≥24 Semanas Dosif. ≤= 11/4/2013 TODOS EVALUABLES[4]	≥16 Semanas Dosif. ≤= 12/30/2013 TODOS EVALUABLES[4]	≥12 Semanas Dosif. ≤= 1/27/2014 TODOS EVALUABLES[4]	≥8 Semanas Dosif. ≤= 2/24/2014 TODOS EVALUABLES[4]	≥4 Semanas Dosif. ≤= 3/10/2014 TODOS EVALUABLES[4]	≥2 Semanas Dosif. ≤= 3/10/2014 TODOS EVALUABLES[4]	
PD-L1 NEGATIVO ($<25\%$)		6	10	9	20	19	38	35
RC/RP [1]		1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	2 (5.7%)
RESPUESTA MENOR [2]		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	5 (14.3%)
N		3	15	15	22	22	44	41
RC/RP [1]		1 (33.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	4 (9.1%)	4 (9.8%)
RESPUESTA MENOR [2]		0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	5 (11.4%)	5 (12.2%)
RESPUESTA NO CONVENCIONAL [3]		1 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)

[1] RC/RP: Todos confirmados y no confirmados (en base a RECIST para 10mg/kg o irRC para otros niveles de dosis)
 [2] Respuesta menor: reducción máx. en TL >0 - <30% y no hubo EP debido a nueva lesión o NTL
 [3] Respuesta no convencional: reducción máx. en Tls > 30% y EP debido a nueva lesión
 [4] Población evaluable: todos los pacientes con evaluación de enfermedad o que murieron/discontinuaron debido EP clínica sin ninguna evaluación de la enfermedad.

Tabla 19.3
Resumen de respuesta de enfermedad - Sujetos con aumento de dosis que incluyen C2S y C3S

	SUJETOS CON POTENCIAL SEGUIMIENTO DE									
	≥24 Semanas		≥16 Semanas		≥12 Semanas		≥16 Semanas		≥16 Semanas	
	Dosisif. <= 11/4/2013		Dosisif. <= 12/30/2013		Dosisif. <= 1/27/2014		Dosisif. <= 3/10/2014		Dosisif. <= 3/10/2014	
	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]	TODOS	EVALUABLES[4]
TODOS LOS SUJETOS	N	25	26	26	26	26	26	27	27	27
RC/RP [1]		5 (20.0%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)
RESPUESTA MENOR [2]		4 (16.0%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)
NSCLC	N	13	13	13	13	13	13	14	14	14
RC/RP [1]		3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)
RESPUESTA MENOR [2]		3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)
ESTADO DE PD-L1 DISPONIBLE N		6	6	6	6	6	6	7	7	7
PD-L1 POSITIVO (>=25% O MEDI >=5%)	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2

[1] RC/RP: Todos confirmados y no confirmados (en base a RECIST para 10mg/kg o iRRC para otros niveles de dosis)
 [2] Respuesta menor: reducción máx. en TI >0 - <30% y no hubo EP debido a nueva lesión o NTL
 [3] Respuesta no convencional: reducción máx. en TIs > 30% y EP debido a nueva lesión
 [4] Población evaluable: todos los pacientes con evaluación de enfermedad o que murieron/discontinuaron debido EP clínica sin ninguna evaluación de la enfermedad.
 DIRÍJASE AL LISTADO DE DATOS RESPALDANTES 16.3.2.
 DIRÍJASE AL LISTADO DE DATOS DE RESPALDO 16.3.2. _mur4.sas BORRADOR 8MAY2014 16:54:06

ES 2 749 744 T3

Otras tasas de respuesta de pacientes se muestran en las Figuras 25A-C. La respuesta a pacientes con NSCLC no escamoso y los pacientes con NSCLC escamoso al tratamiento con MEDI4736 se muestra en la Figura 25A. La tasa de respuesta relativa al estado de PD-L1 de tumor (positivo, negativo o NA) se muestra en las Figuras 25B y C. Los datos demuestran una tasa de respuesta aumentada en pacientes con tumores PD-L1 positivos.

LISTA DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1

> PCT/US2010/058007_77 Secuencia 77 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP
EDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:2

> PCT/US2010/058007_72 Secuencia 72 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKN
SLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLLVTVSS

SEQ ID NO:3 - VH CDR1

> PCT/US2010/058007_73 Secuencia 73 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

GFTFSRYWMS

SEQ ID NO:4 – VH CDR2

> PCT/US2010/058007_74 Secuencia 74 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

NIKQDGSEKYYVDSVKG

SEQ ID NO:5 – VH CDR3

> PCT/US2010/058007_75 Secuencia 75 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

EGGWFGELAFDY

SEQ ID NO:6 – VL CDR1

> PCT/US2010/058007_78 Secuencia 78 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

RASQRVSSSYLA

SEQ ID NO:7 – VL CDR2

> PCT/US2010/058007_79 Secuencia 79 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

DASSRAT

SEQ ID NO:8 – VL CDR3

> PCT/US2010/058007_80 Secuencia 80 de WO2011066389 Organismo: Homo sapiens

QQYGSLPWT

REIVINDICACIONES

- 5 1. MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso en el tratamiento de un paciente que se ha identificado que tiene un carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC) PD-L1 positivo, en donde se administran al paciente 10 mg/kg de MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo cada dos semanas o cada tres semanas.
2. MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el MEDI4736 se administra cada dos semanas.
3. MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el estado de PD-L1 se detecta utilizando inmunohistoquímica.
- 10 4. MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde al menos un 25% de las células tumorales presentan tinción positiva para PD-L1.
5. MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tumor es un cáncer pulmonar no microcítico que es un carcinoma de células escamosas o un carcinoma de células no escamosas.
- 15 6. MEDI4736 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde se administran al menos dos dosis.

Línea del tiempo del estudio de MEDI4736

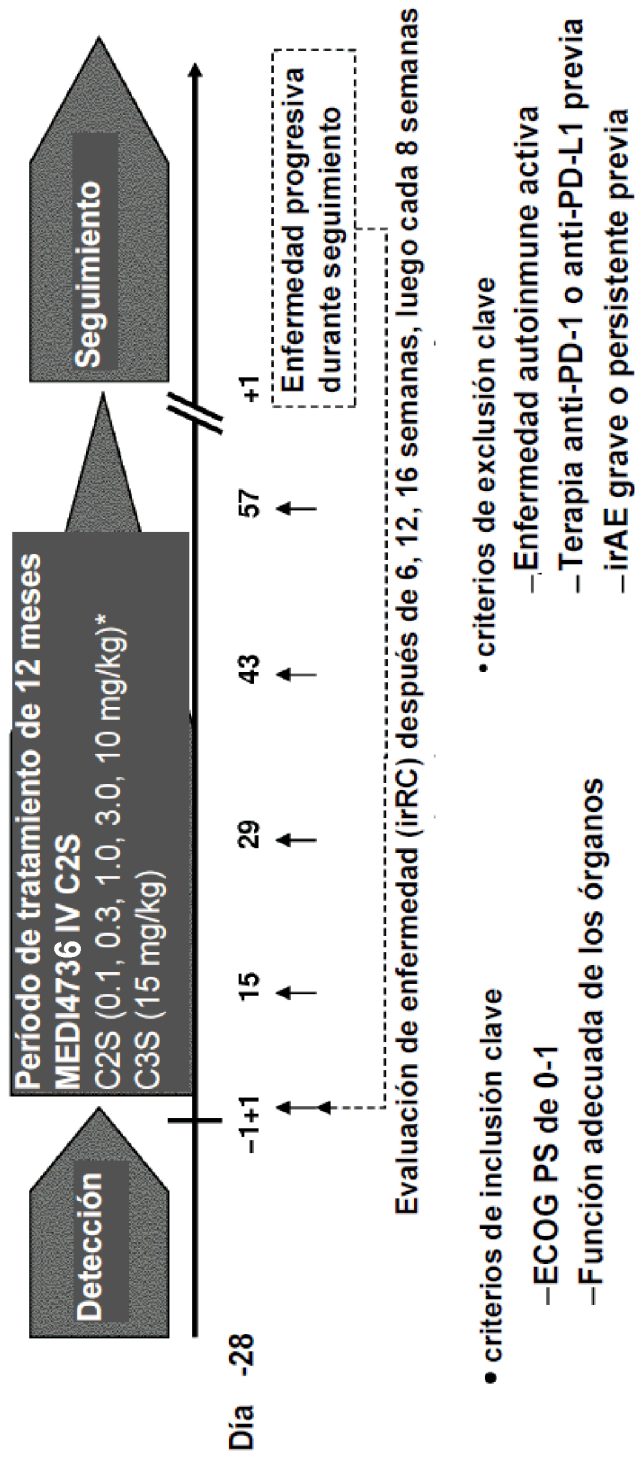


Figura 1

Farmacocinética de MEDI4736

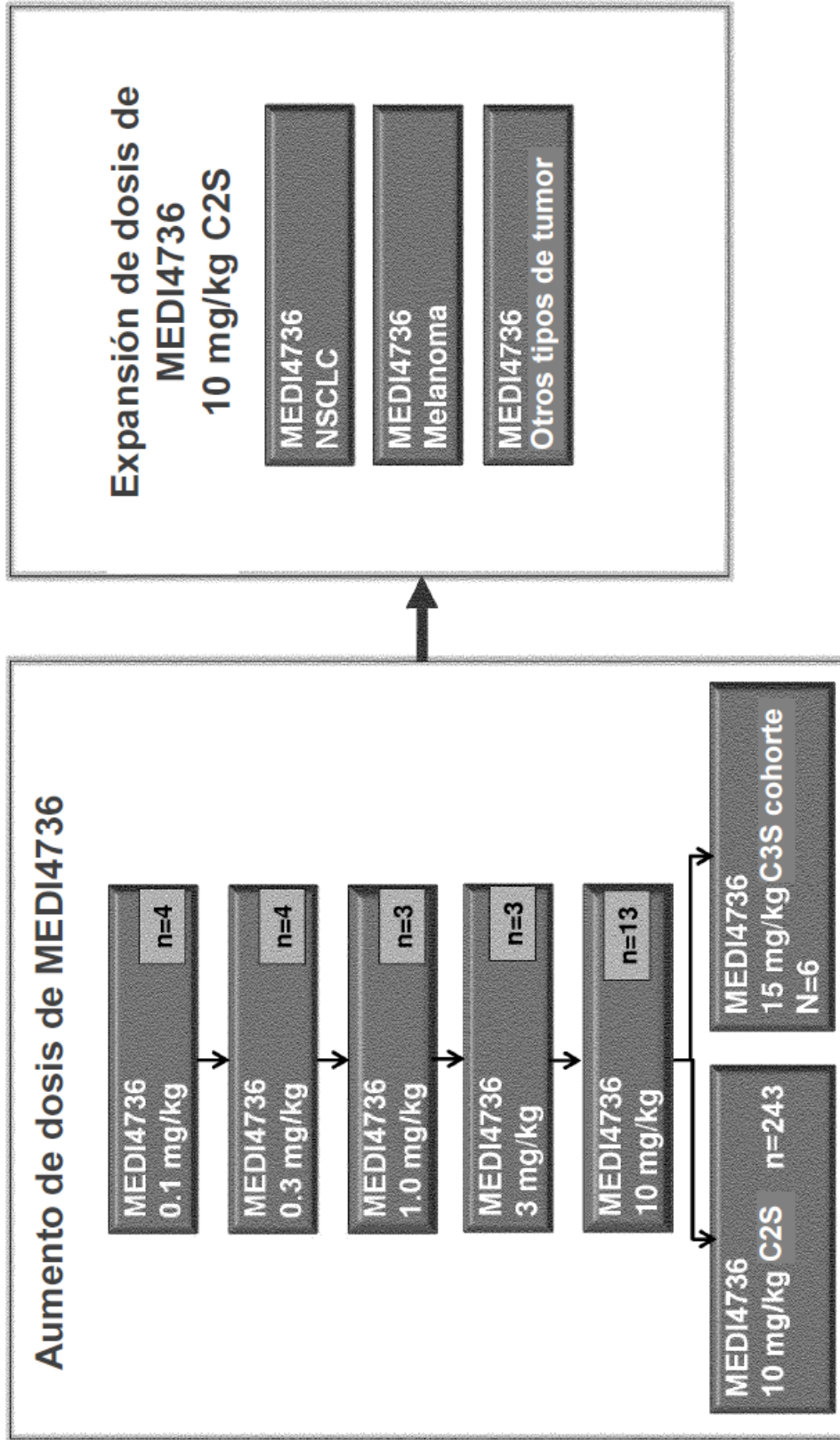


Figura 2A

Expansión

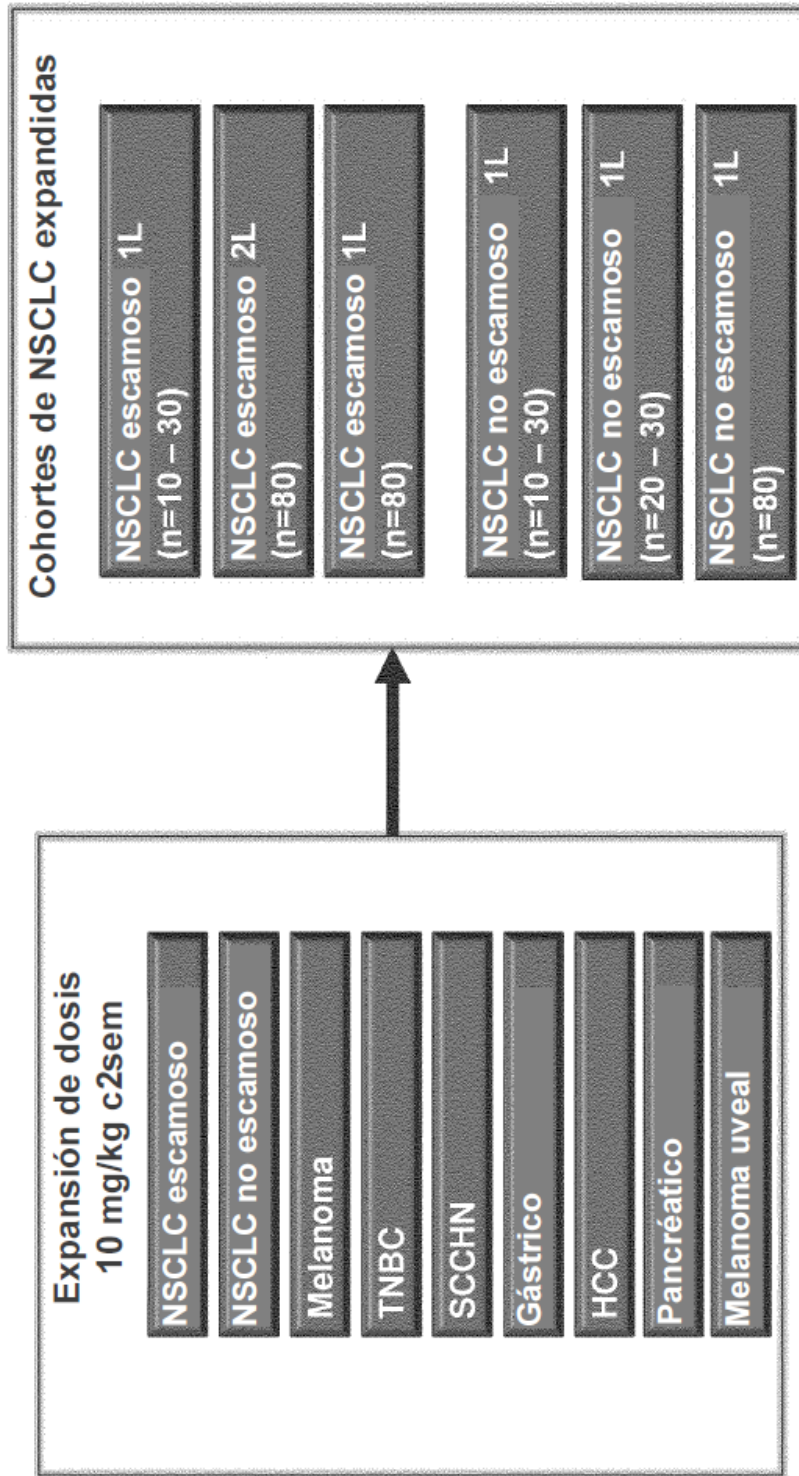


Figura 2B

Datos demográficos de referencia inicial y características de la enfermedad

Característica	MEDI4736						
	c2s						c3s
	0.1 mg/kg (n=4)	0.3 mg/kg (n=4)	1.0 mg/kg (n=3)	3 mg/kg (n=3)	10 mg/kg (n=13)	Total (N=27)	15 mg/kg (n=6)
Edad promedio, años (rango)	58.5 (48-65)	68.0 (65-71)	65.3 (43-77)	57.0 (42-69)	57.7 (35-76)		61.8 (41-78)
Sexo, n, masculino/femenino	2/2	3/1	1/2	1/2	6/7	13/14	4/2
ECOG PS en referencia inicial, n	2 2	1 3	2 1	0 3	3 9	8 18	2 4
Media de tratamientos contra el cáncer anteriores, n (rango)	6.0 (4-10)	3.5 (3-4)	4.0 (1-6)	3.0 (1-4)	4.0 (1-6)		2.4 (2-5)
Tipo de tumor, n							
CRC	0	1	0	1	0	2	0
Melanoma	1	0	1	0	2	4	5
NSCLC no escamoso	3	2	2	1	9	17	1
INSCLC escamoso	0	1	0	1	0	2	0
RCC	0	0	0	0	2	2	0

Figura 3

Farmacocinética de MEDI4736

Dosis de MEDI4736 (mg/kg) IV	AUC (inf) Humana (d.µg/mL)	Margen de seguridad (AUCm/AUC _h)	C _{máx} humana real (µg/mL)	Margen de seguridad (C _{máx} m/C _{máx} h)
0.1	6	4733	2.8	1357
0.3	28	1014	8.0	475

Figura 4

Concentración de MEDI4736 (Dosis: 0.1 a 10 mg/kg C2S IV)

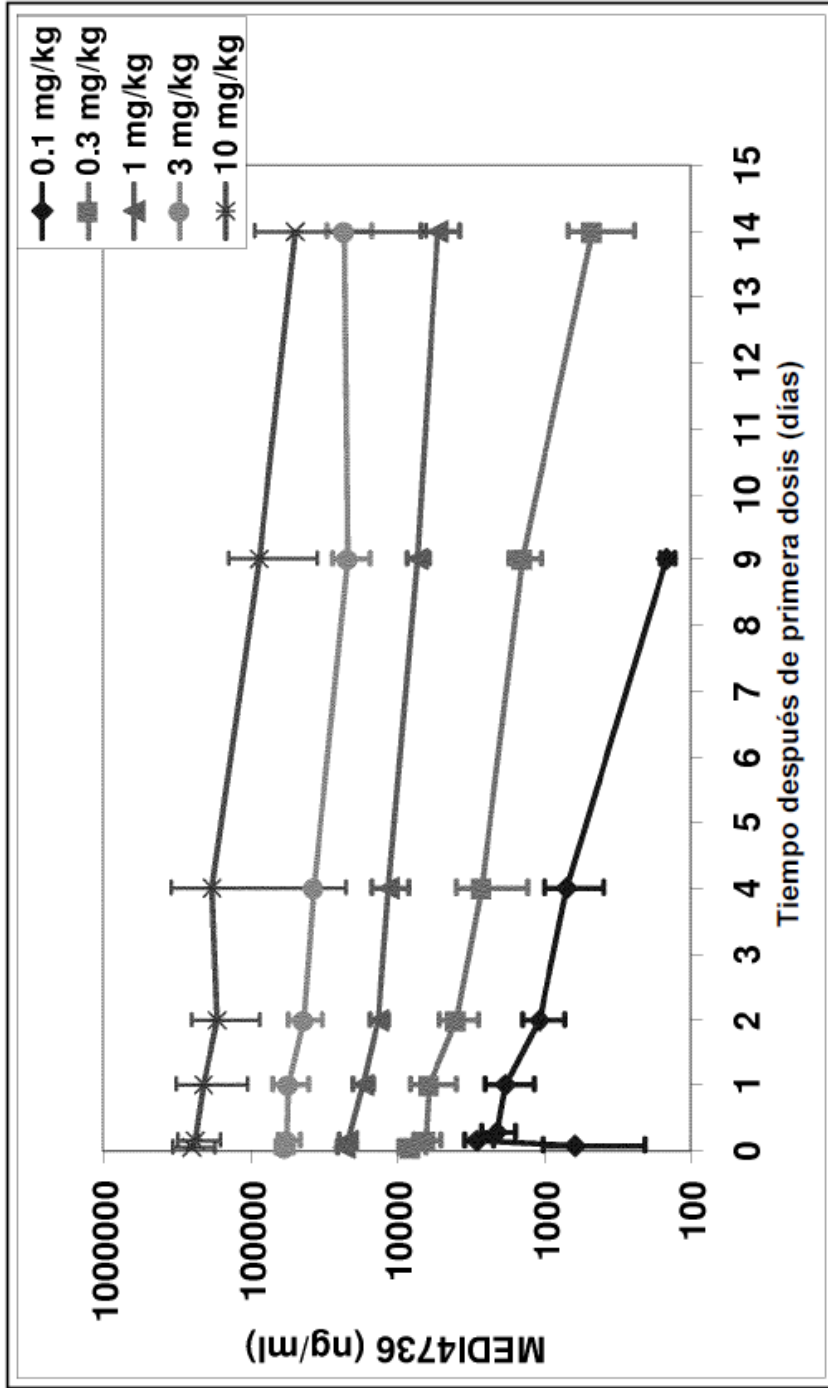


Figura 5

Acoplamiento con el objetivo de MEDI4736 (Dosis: 0.1 a 10 mg/kg C2S IV)

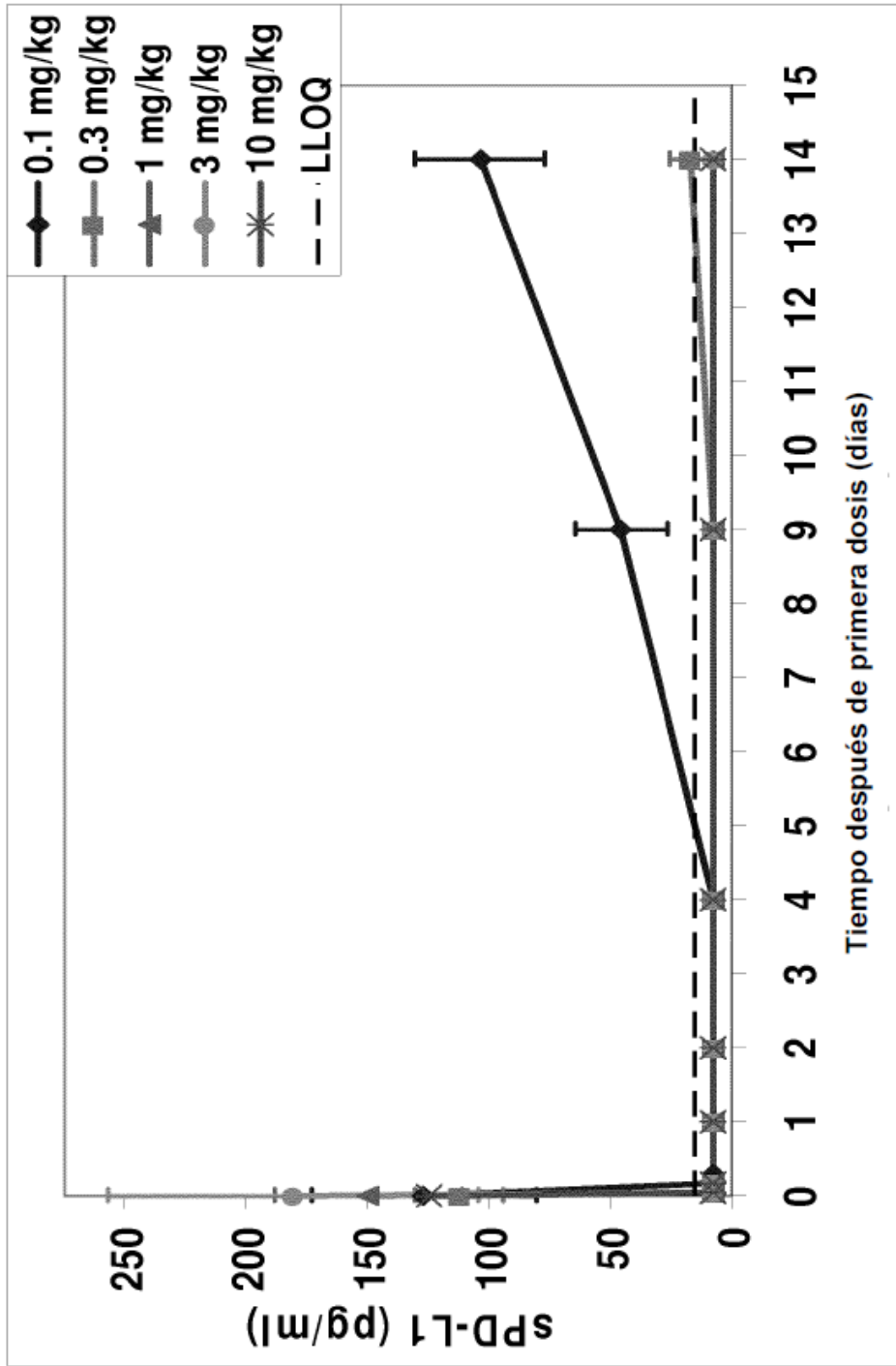


Figura 6

Actividad clínica de MEDI4736

Nivel de dosis de MEDI4736	Paciente	Tipo de tumor	Número de dosis recibidas	Mejor respuesta (irRC)	% de cambio en carga tumoral
0.1 mg/kg C2S	1056201004	NSCLC	18+	EE	-47.6%
0.1 mg/kg C2S	1056201006	NSCLC	11	EP	+50.3%
0.1 mg/kg C2S	1245501002	NSCLC	3	NE	NE
0.1 mg/kg C2S	1245501003	Melanoma	8	EP	+55.8
0.3 mg/kg C2S	1094301002	CRC	5	EP	+>100%
0.3 mg/kg C2S	1245501006	NSCLC	12+	EE	-60.1%
0.3 mg/kg C2S	1351901002	NSCLC	1	NE	NE
0.3 mg/kg C2S	1351901004	NSCLC	11+	EE	-34.1%
1.0 mg/kg C2S	1056201009	NSCLC	8+	EE	-42.2%
1.0 mg/kg C2S	1094301003	NSCLC	9+	RP	-83.1%
1.0 mg/kg C2S	1351901007	Melanoma	8+	RP	-69.1%

*El paciente 1056201004 recibió esteroides profilácticos antes de la dosificación.

Figura 7

Efecto de MEDI4736 en el tamaño del tumor con el tiempo

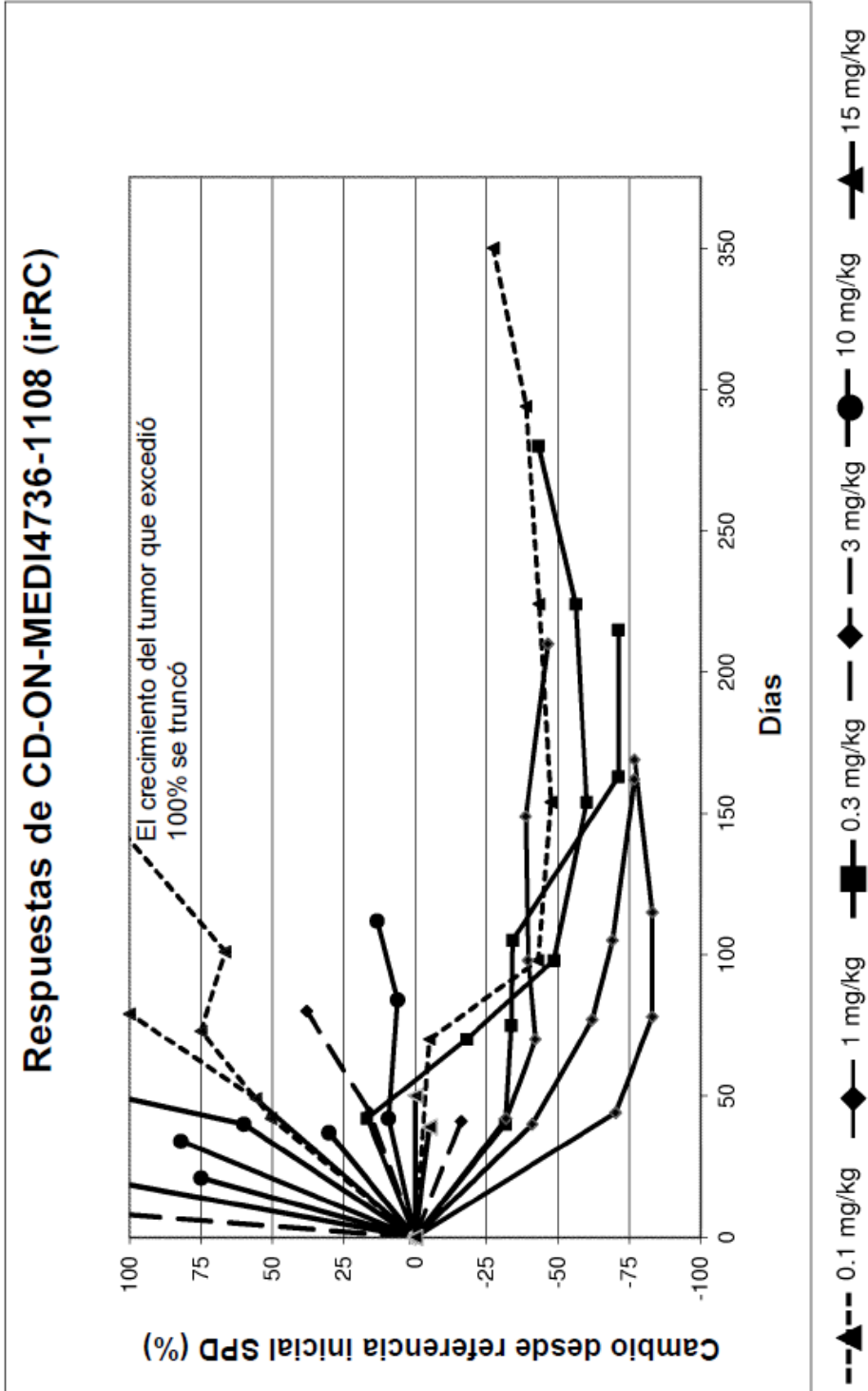


Figura 8

Efecto de MEDI4736 en el tamaño del tumor NSCLC con el tiempo (10mg/kg)

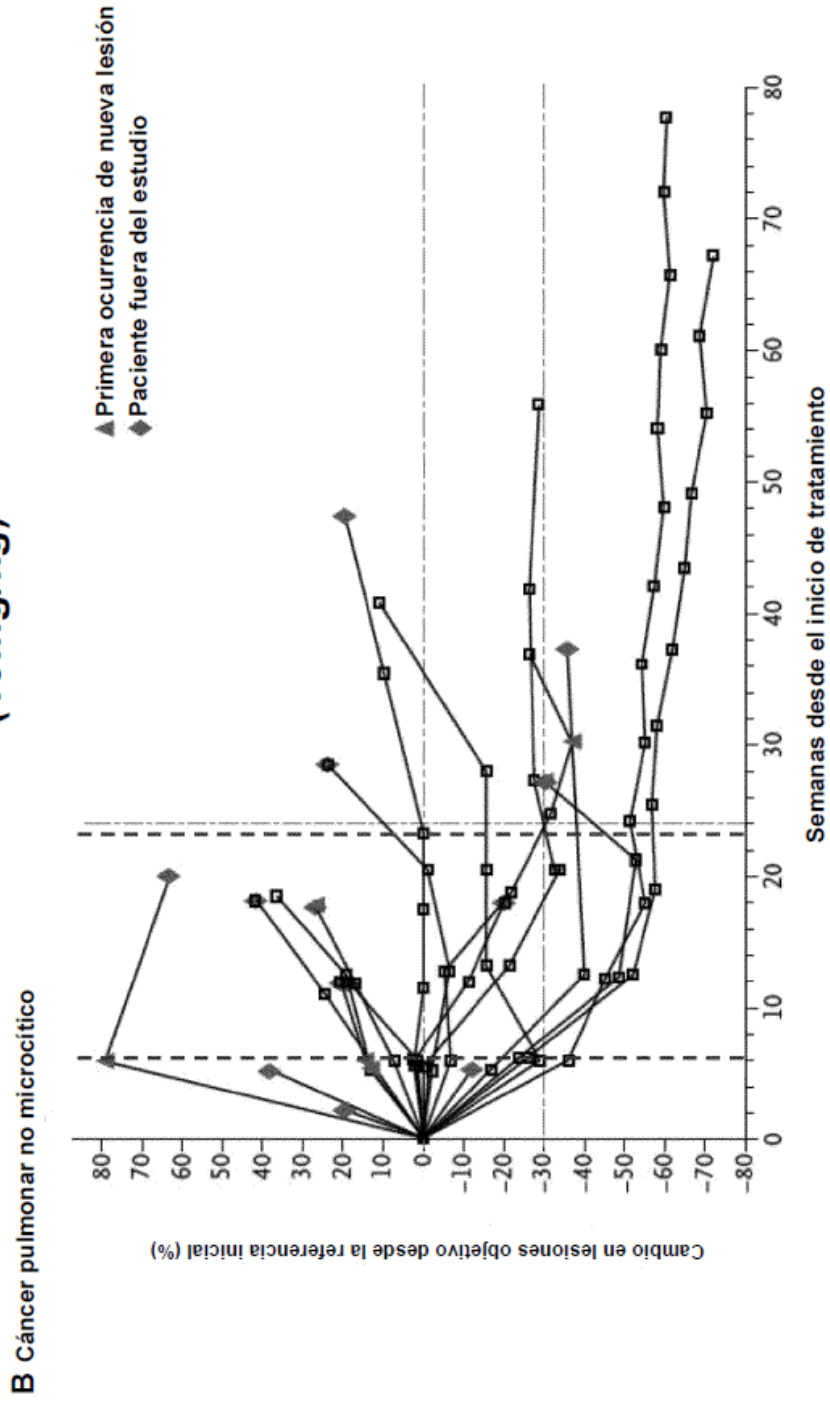


Figura 9

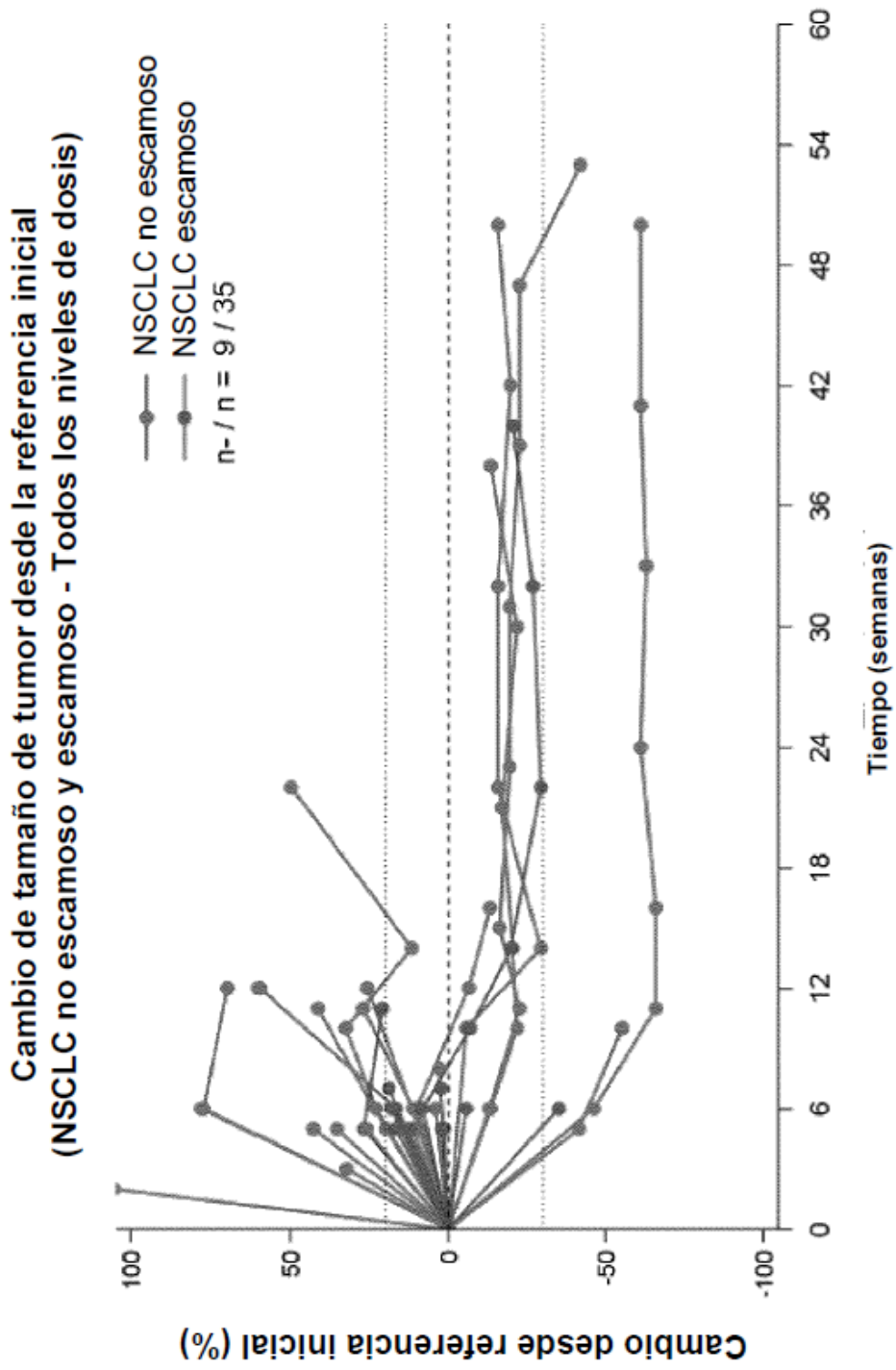


Figura 10

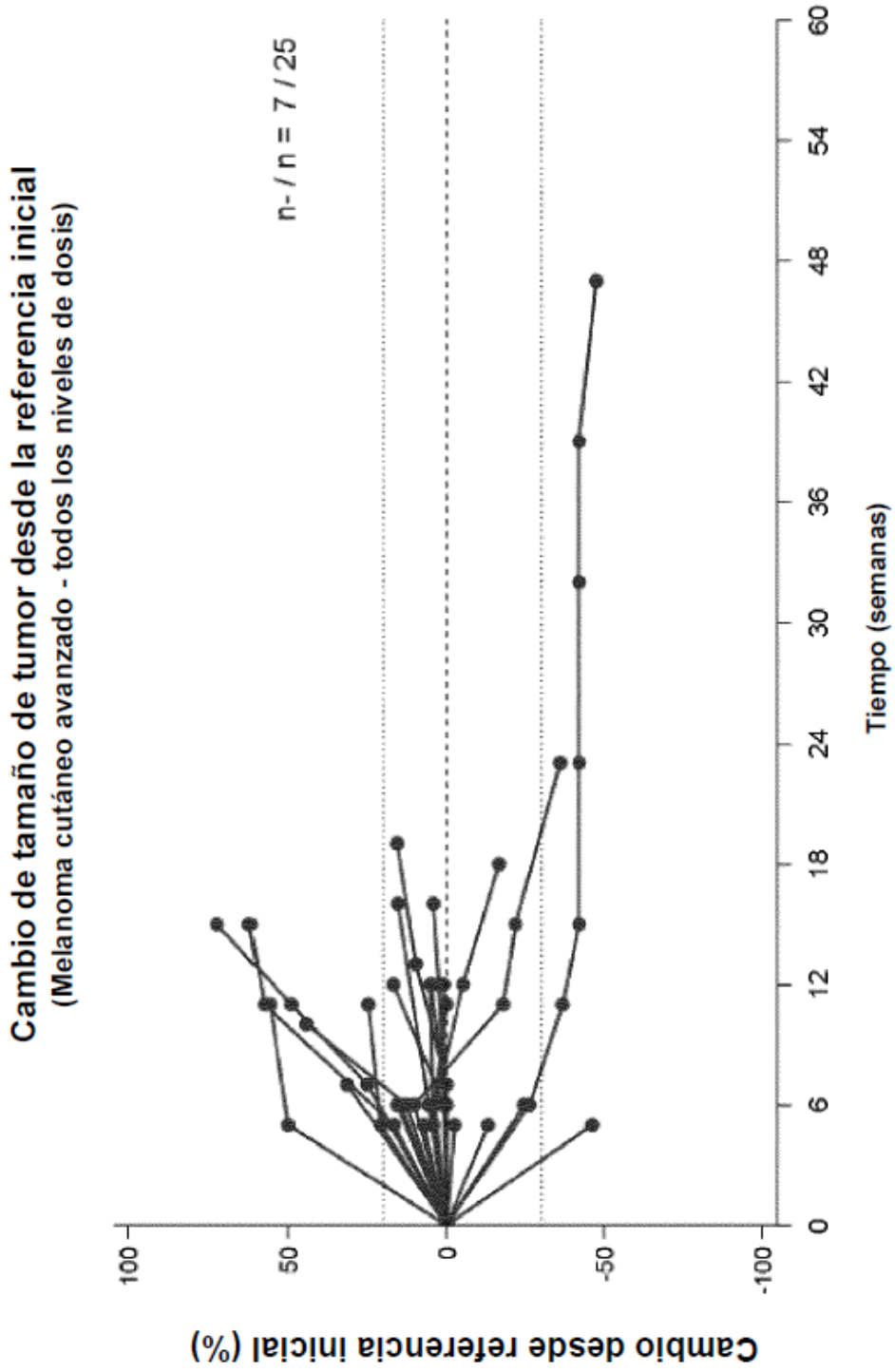


Figura 11

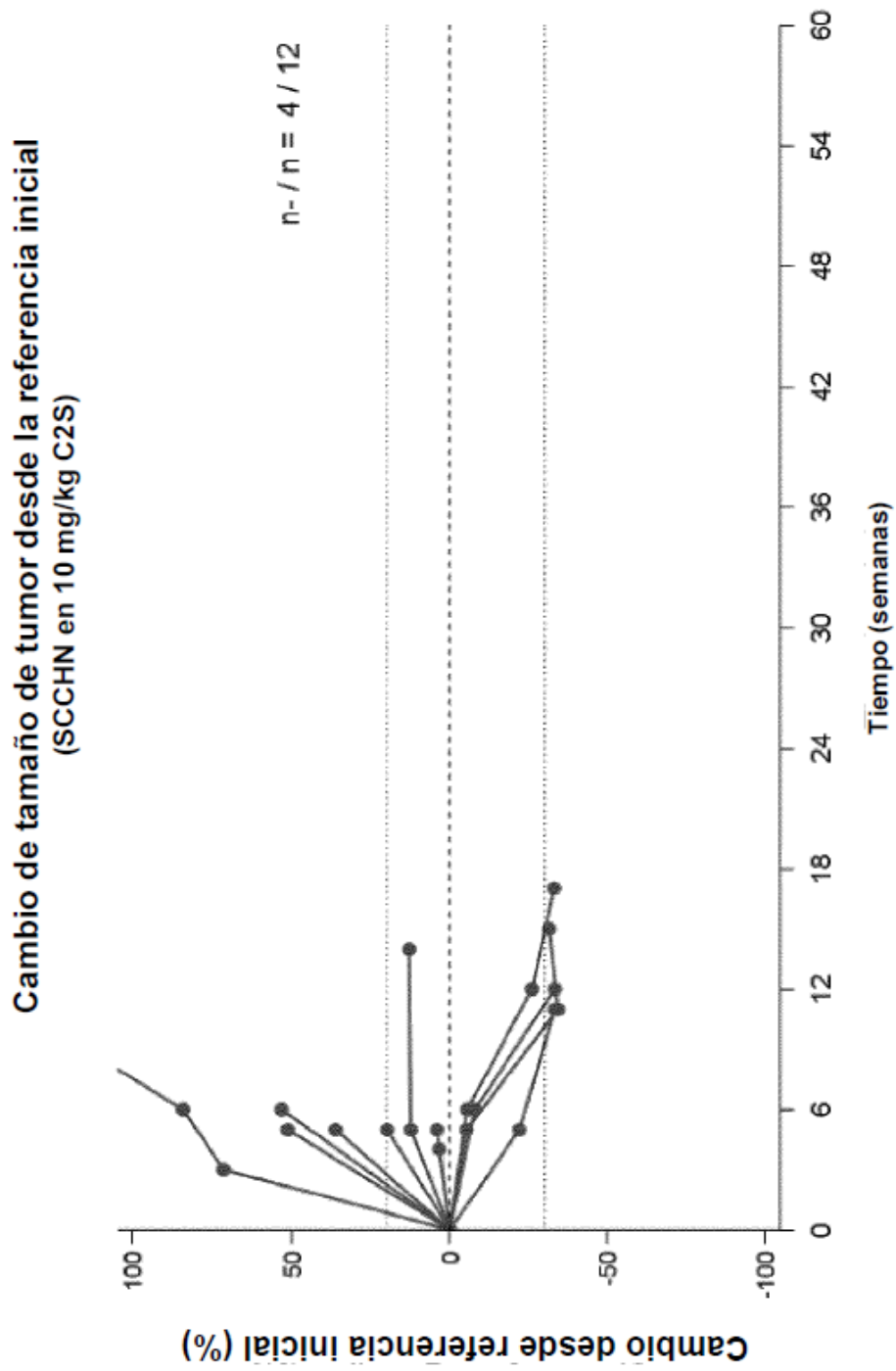
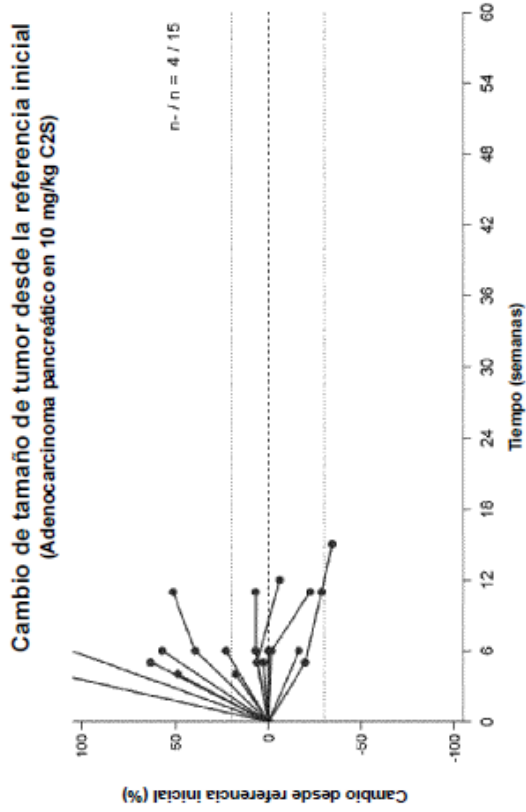
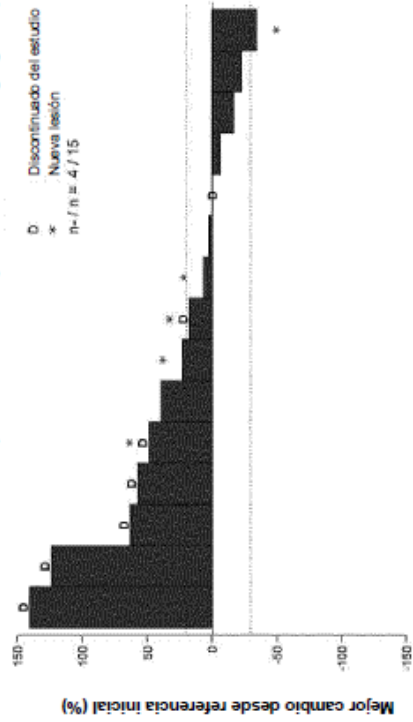


Figura 12



A

**Mejor cambio de tamaño de tumor desde la referencia inicial
(Adenocarcinoma pancreático en 10 mg/kg C2S)**

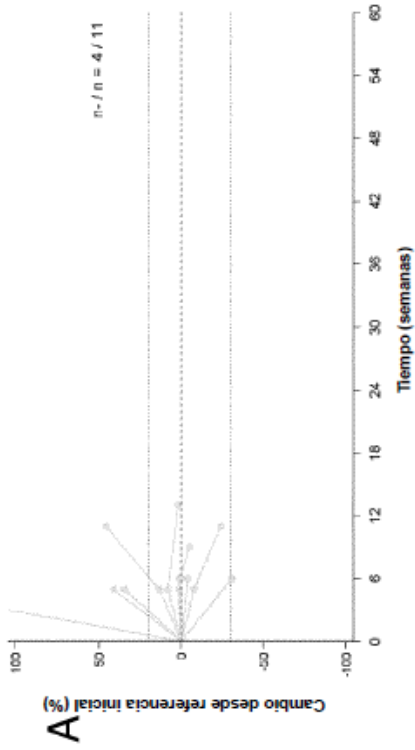


B

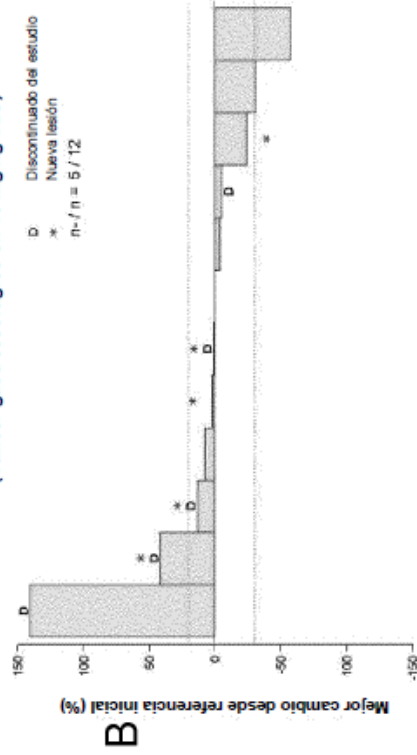
Nota: n-n se define como número de sujetos con reducción del tumor con respecto a la referencia inicial/ número total de sujetos

Figura 13

**Cambio de tamaño de tumor desde la referencia inicial
(Cáncer gastroesofágico en 10 mg/kg C2S)**



**Mejor cambio de tamaño de tumor desde la referencia inicial
(Cáncer gastroesofágico en 10 mg/kg C2S)**



Nota: n-/n se define como número de sujetos con reducción del tumor con respecto a la referencia inicial/número total de sujetos

Figura 14

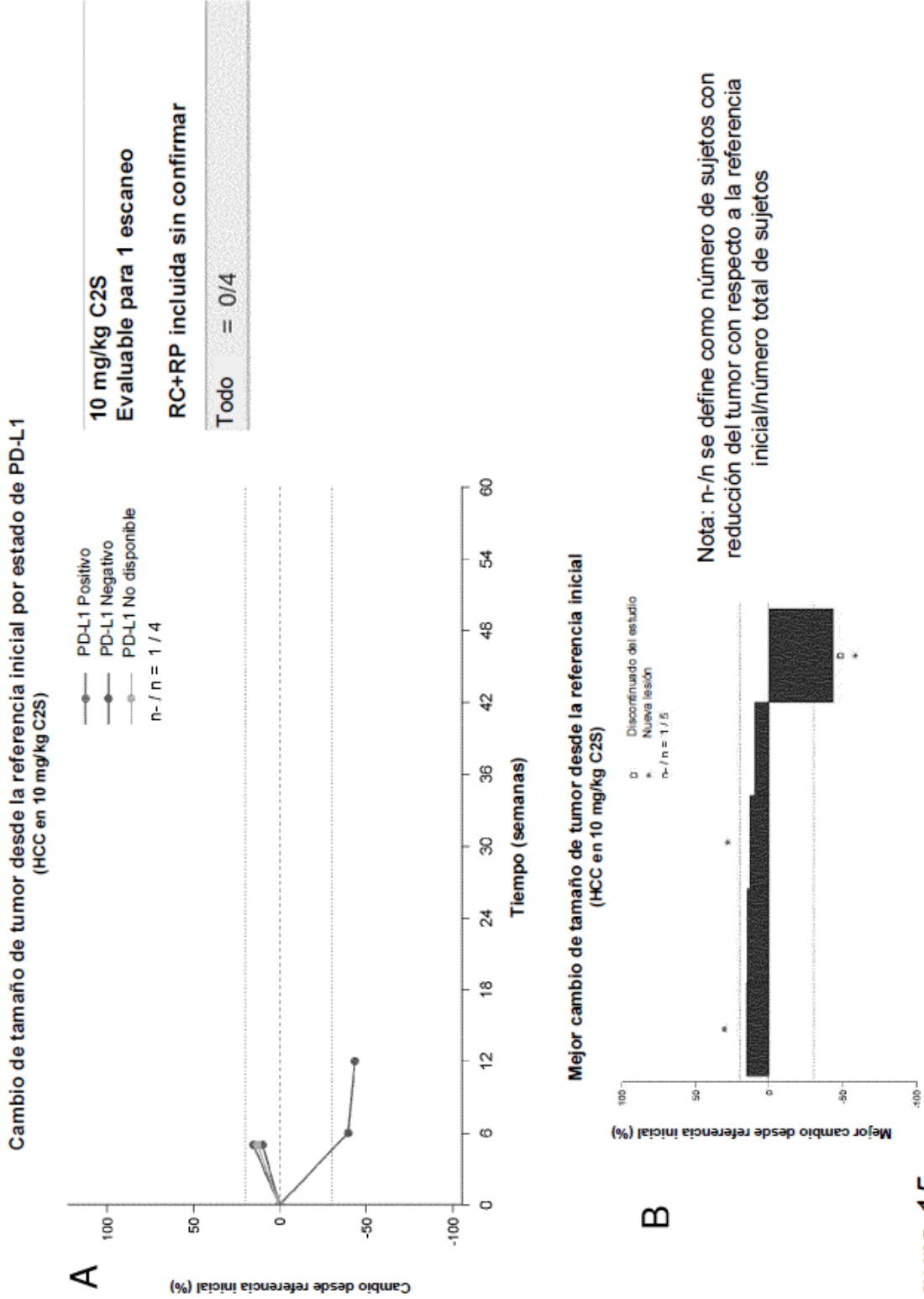


Figura 15

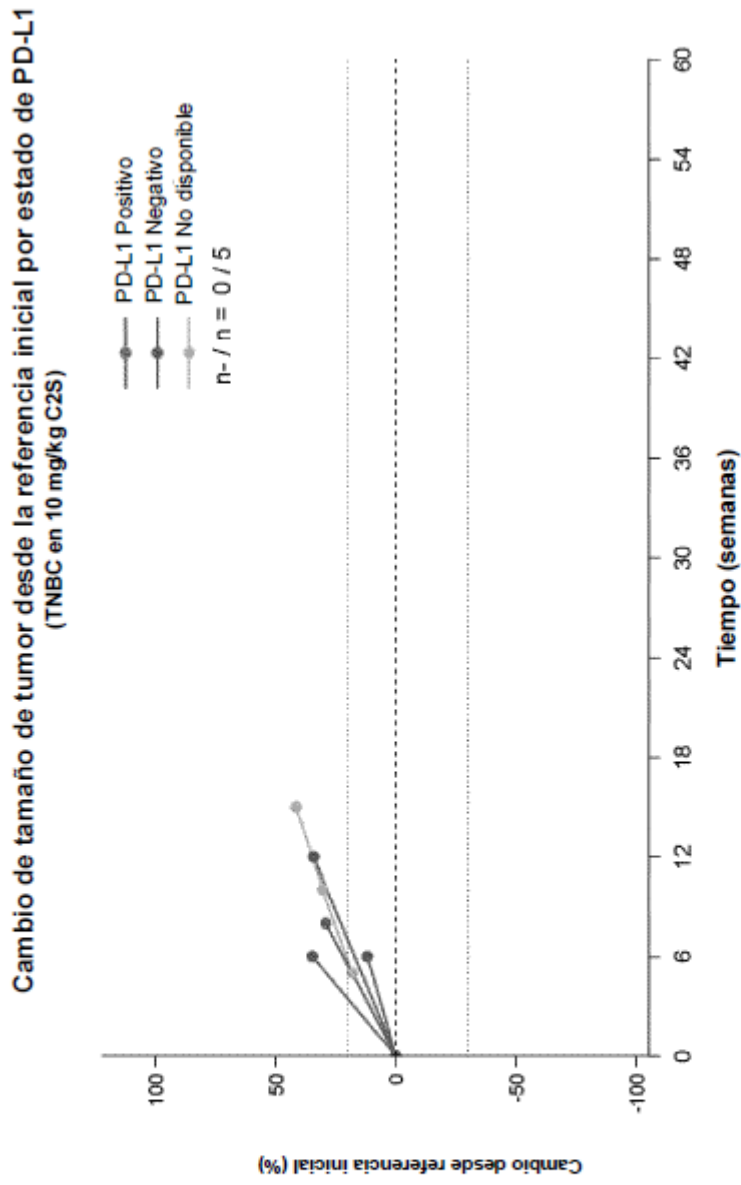


Figura 16

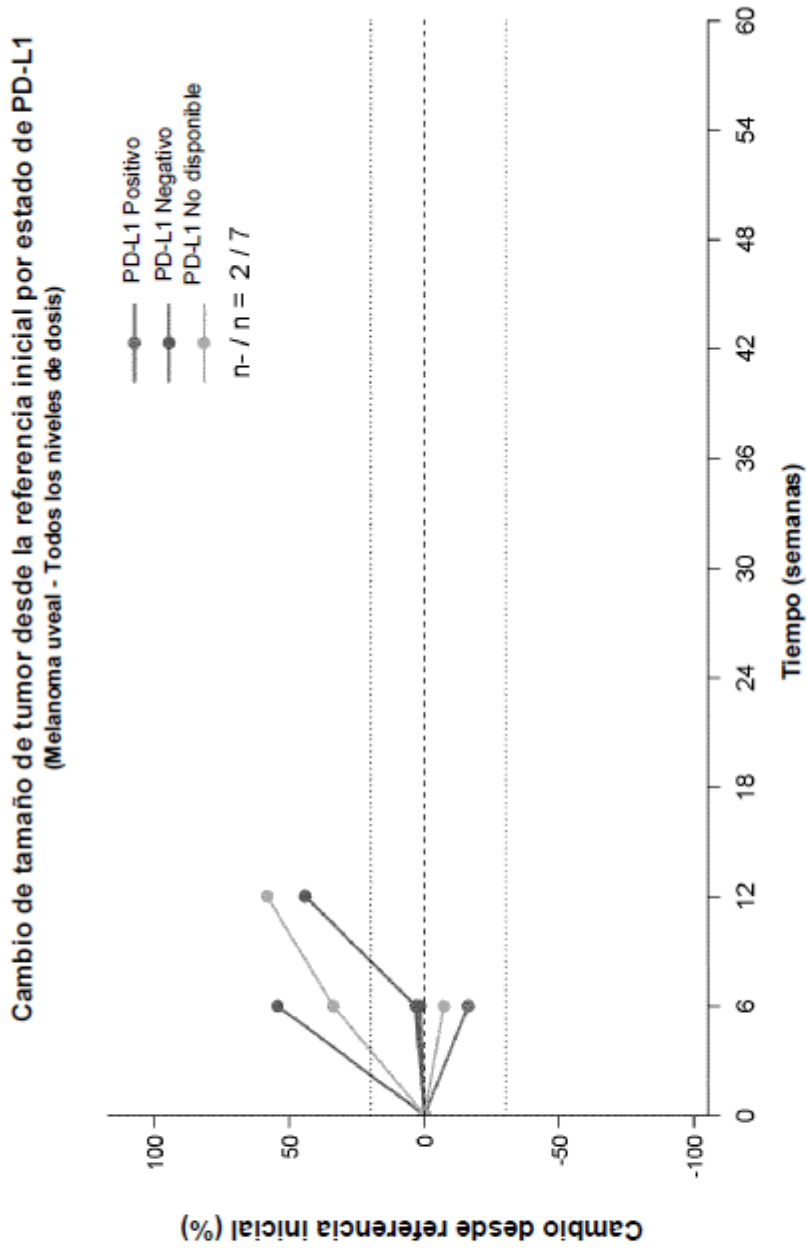


Figura 17

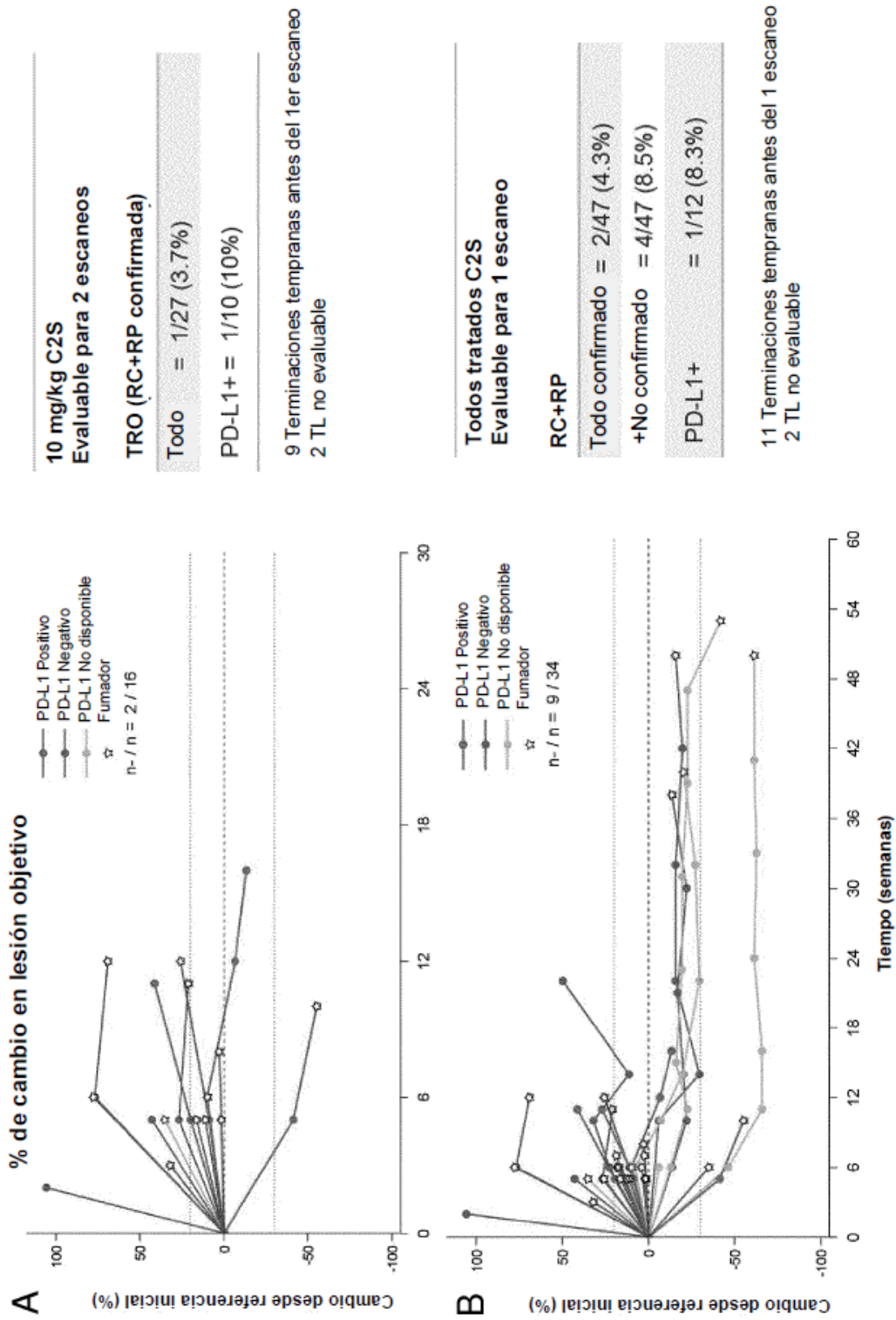


Figura 18

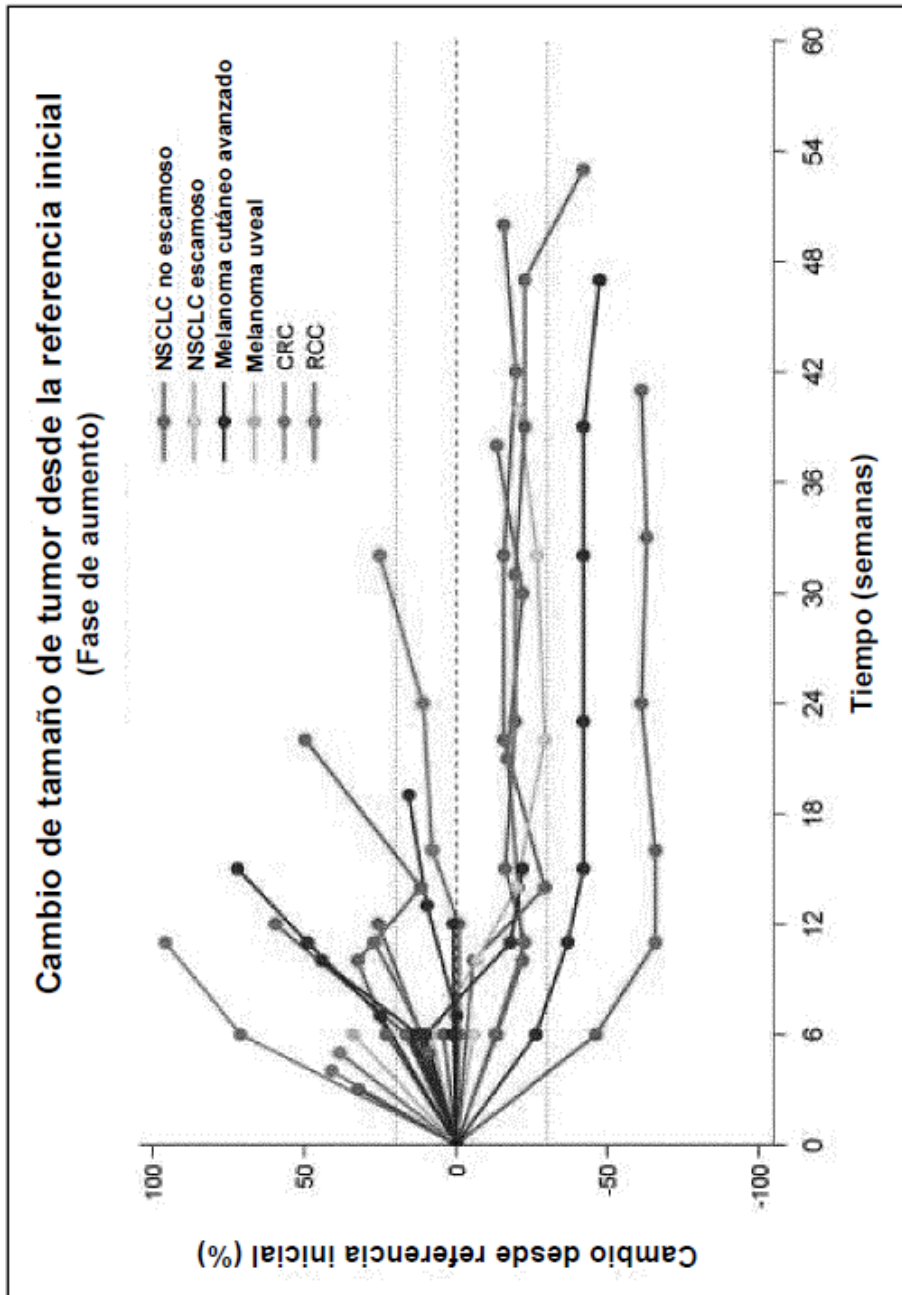
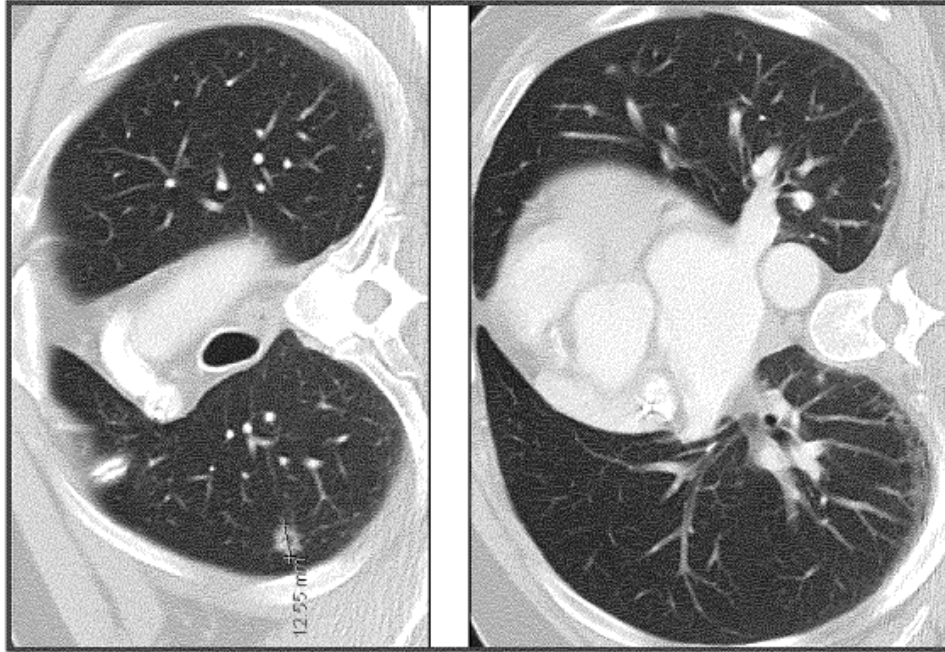
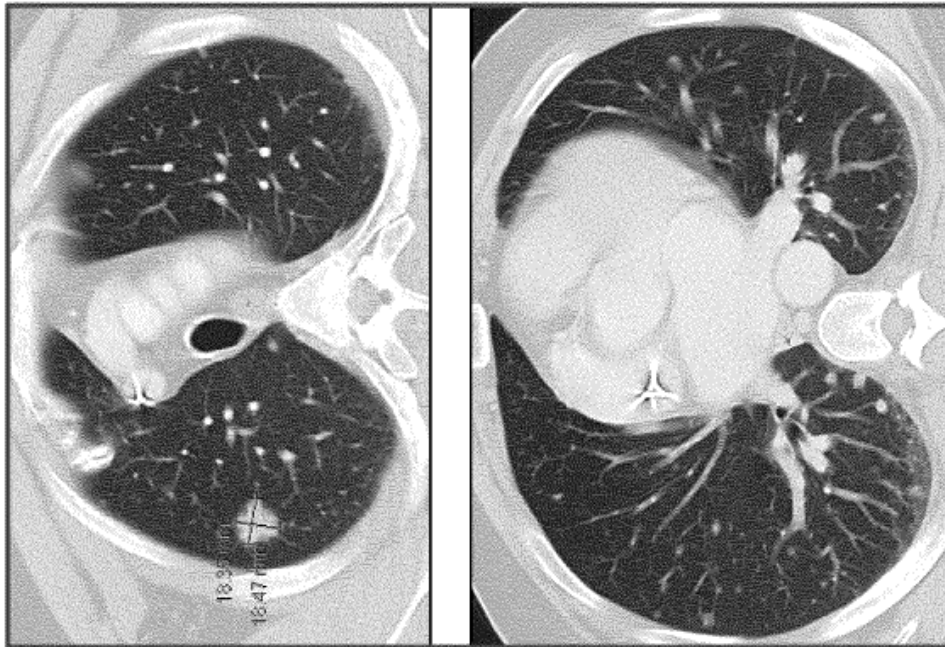


Figura 19

Datos de respuesta - Sujeto pancreático con expansión
Semana 6



B

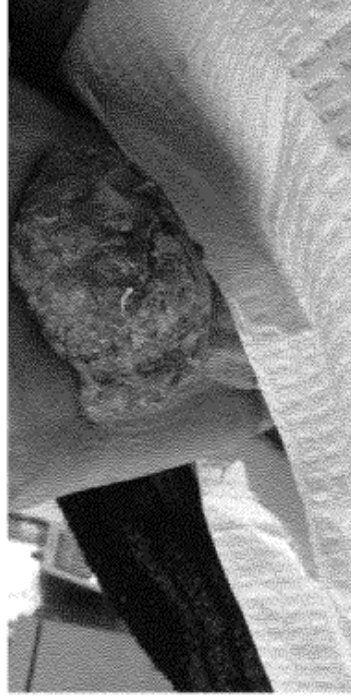


A

Figura 20

Respuesta en un paciente con SCCHN

Antes de la infusión de anti-PD-L1



Después de 2 infusiones de anti-PD-L1

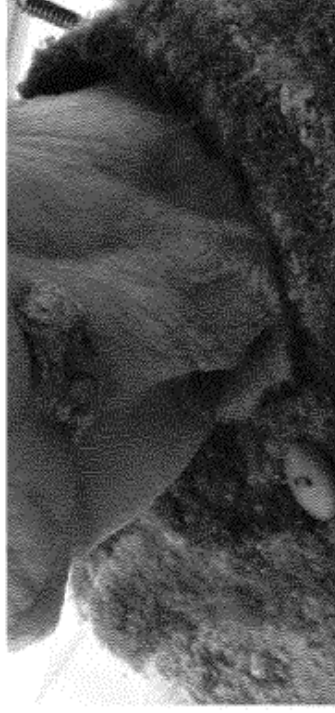
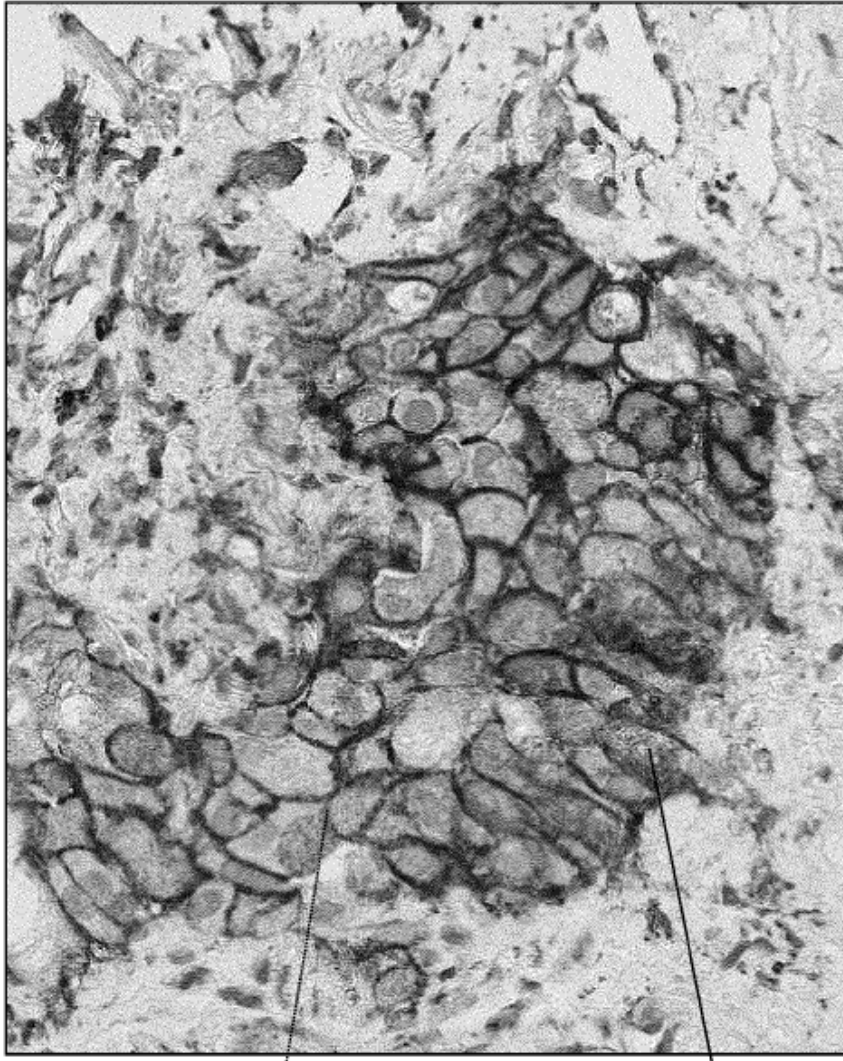


Figura 21



Tejido de sujeto - NSCLC, Biopsia nueva, puntaje H 215

1+ Citoplasmático

1+ Membrana

Figura 22

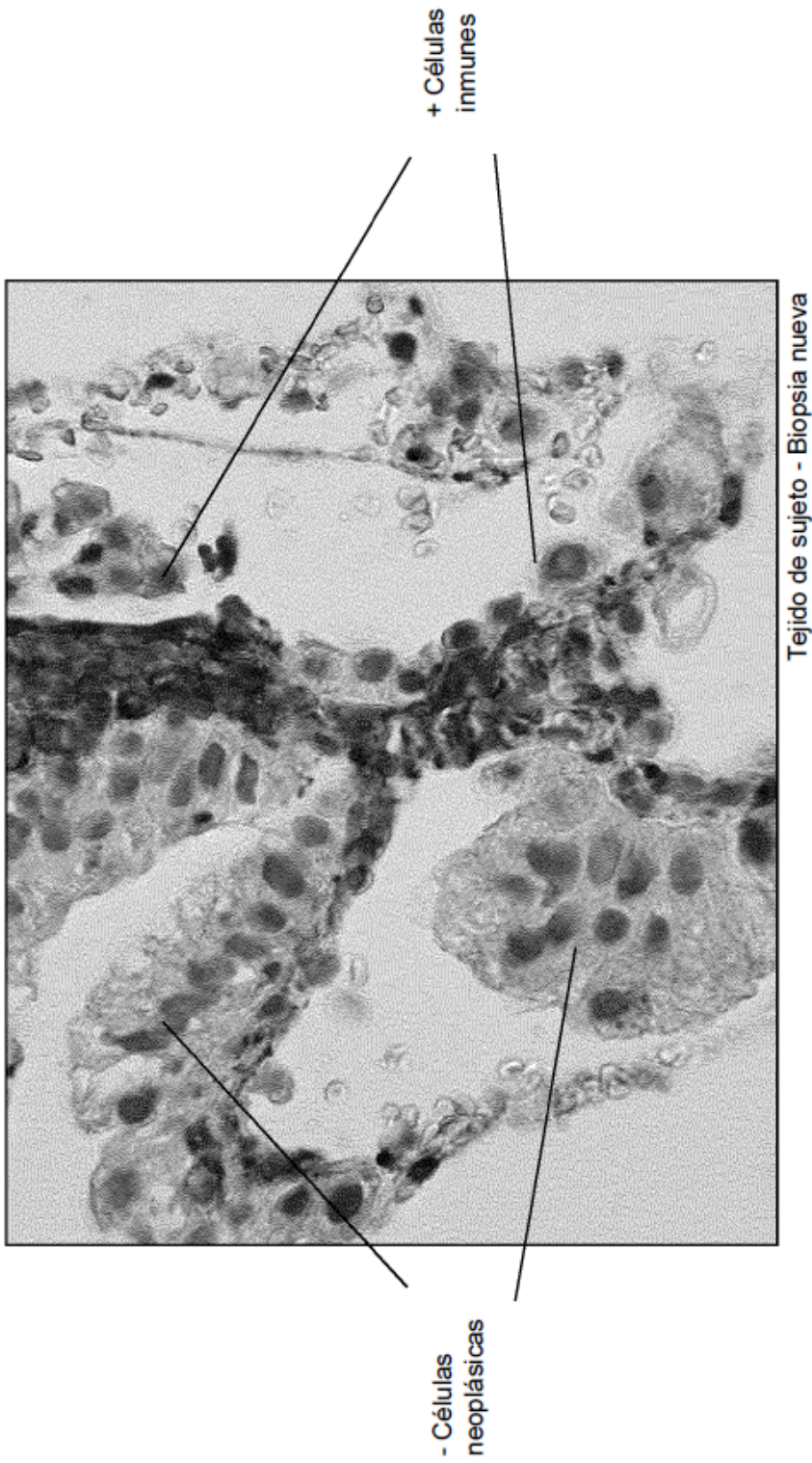


Figura 23

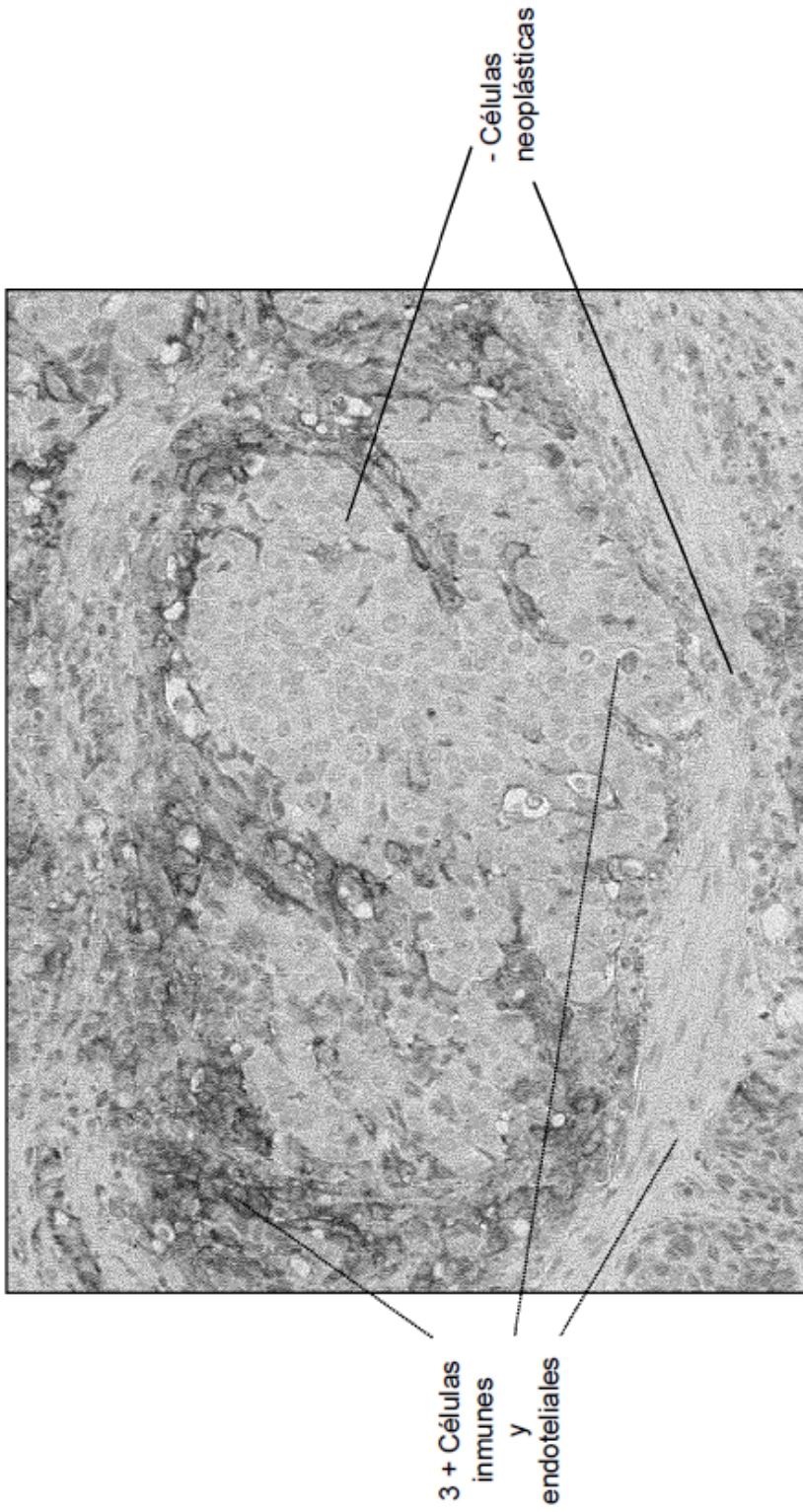


Figura 24

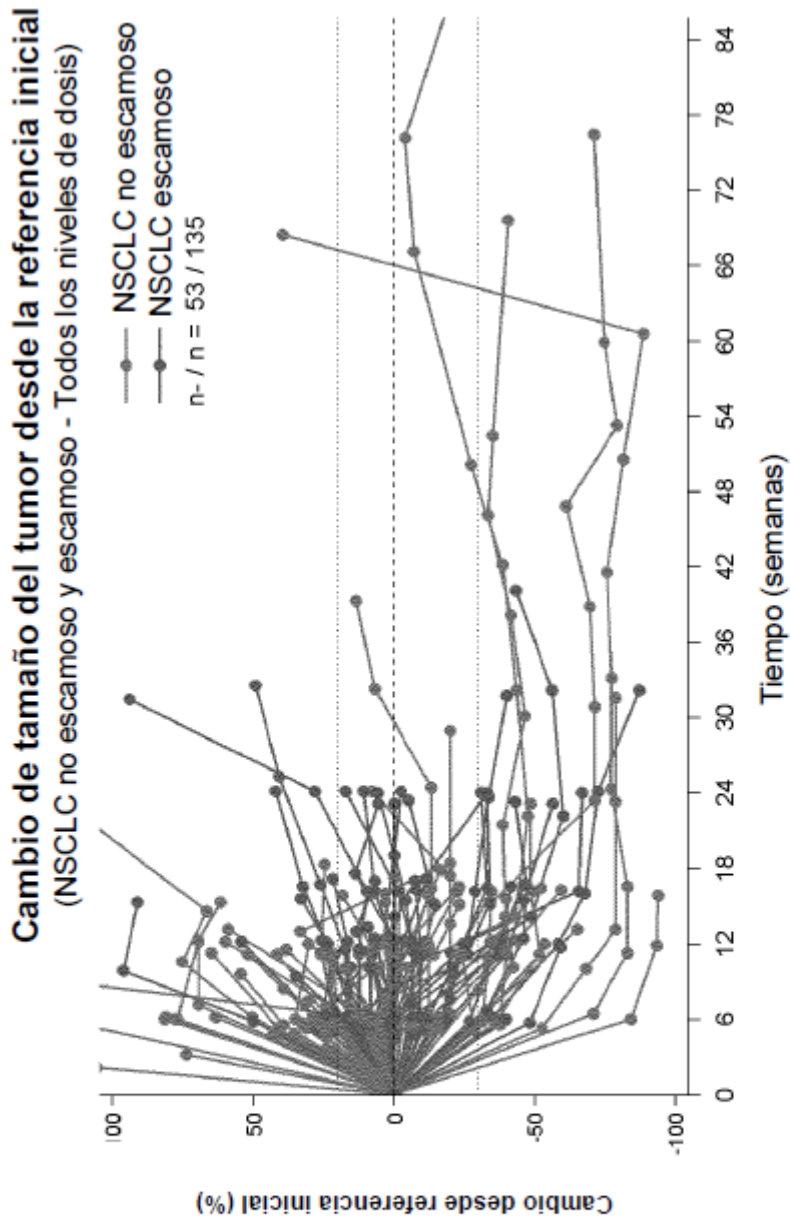


Figura 25A

**Mejor cambio de tamaño de tumor desde la referencia inicial por estado de PD-L1
(NSCLC no escamoso y escamoso - Todos los niveles de dosis)**

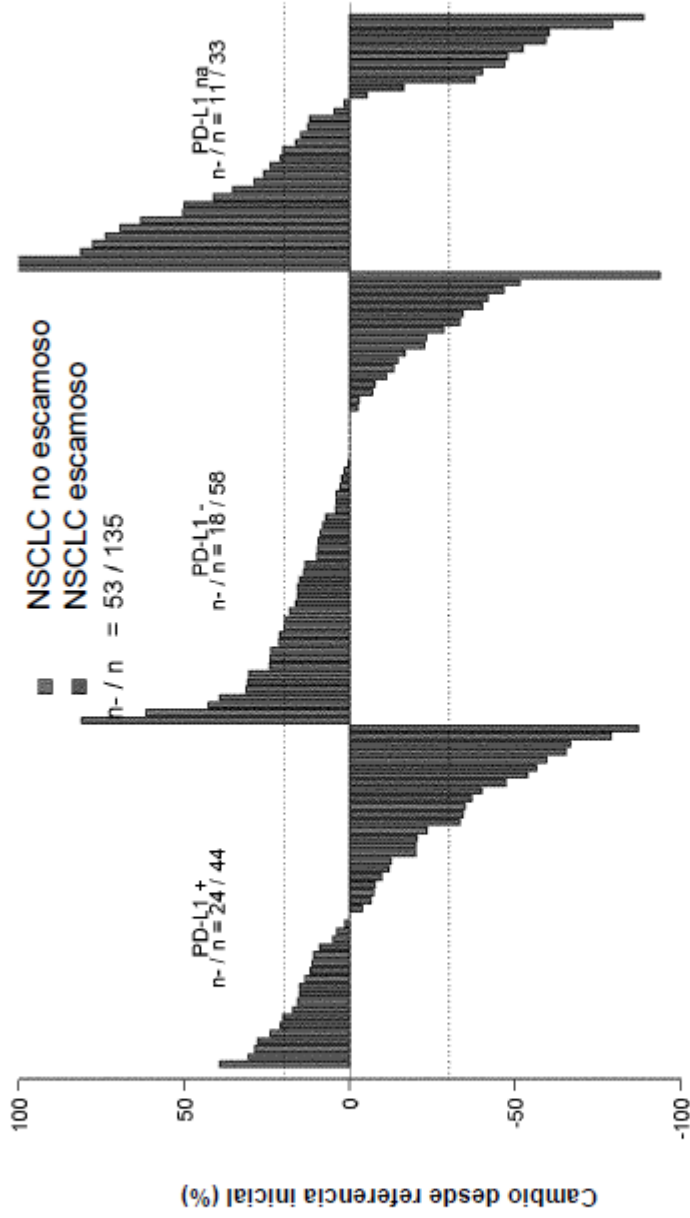


Figura 25C