

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 926**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2015 PCT/US2015/049826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16040892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2015 E 15767683 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3191097**

54 Título: **Terapias de combinación**

30 Prioridad:

13.09.2014 US 201462050116 P

03.10.2014 US 201462059788 P

20.02.2015 US 201562119060 P

30.07.2015 US 201562199030 P

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

07.07.2020

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

LEBWOHL, DAVID y

PETERS, MALTE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 771 926 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

Terapias de combinación

5 Antecedentes

La capacidad de las células T para mediar una respuesta inmunitaria contra un antígeno requiere dos interacciones de señalización distintas (Viglietta, V. y otros (2007) *Neurotherapeutics* 4:666-675; Korman, A.J. y otros (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). En primer lugar, un antígeno que se ha dispuesto en la superficie de las células presentadoras de antígeno (APC) se presenta a una célula T CD4⁺ virgen, específica del antígeno. Dicha presentación entrega una señal a través del receptor de células T (TCR) que dirige a las células T a iniciar una respuesta inmunitaria específica para el antígeno presentado. En segundo lugar, varias señales coestimuladoras e inhibitoras mediadas a través de interacciones entre la APC y las distintas moléculas de la superficie de las células T desencadenan la activación y la proliferación de las células T y, en última instancia, su inhibición.

El sistema inmunitario está estrechamente controlado por una red de ligandos y receptores coestimuladores y coinhibitorios. Estas moléculas proporcionan la segunda señal para la activación de las células T y proporcionan una red equilibrada de señales positivas y negativas para maximizar las respuestas inmunitarias contra la infección, al tiempo que limitan la autoinmunidad (Wang, L. y otros (Epub 7 de marzo de 2011) *J. Exp. Med.* 208(3): 577-92; Lepenies, B. y otros (2008) *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders/Drug Targets* 8:279-288). Los ejemplos de señales coestimuladoras incluyen la unión entre los ligandos B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) de la APC y los receptores CD28 y CTLA-4 del linfocito T CD4⁺ (Sharpe, A.H. y otros (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, P.S. y otros (2009) *Immunol. Rev.* 229:307-321). La unión de B7.1 o B7.2 a CD28 estimula la activación de las células T, mientras que la unión de B7.1 o B7.2 a CTLA-4 inhibe dicha activación (Dong, C. y otros (2003) *Immunol. Res.* 28(1): 39-48; Greenwald, R.J. y otros (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23: 515-548). CD28 se expresa constitutivamente en la superficie de las células T (Gross, J., y otros (1992) *J. Immunol.* 149:380-388), mientras que la expresión de CTLA4 se regula positivamente de manera rápida después de la activación de células T (Linsley, P. y otros (1996) *Immunity* 4:535-543).

Otros ligandos del receptor CD28 incluyen un grupo de moléculas B7 relacionadas, también conocido como la "Superfamilia B7" (Coyle, A.J. y otros (2001) *Nature Immunol.* 2(3): 203-209; Sharpe, A.H. y otros (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Collins, M. y otros (2005) *Genome Biol.* 6: 223.1-223.7; Korman, A.J. y otros (2007) *Adv. Immunol.* 90: 297-339). Se conocen varios miembros de la Superfamilia B7, incluidos B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), el ligando coestimulador inducible (ICOS-L), el ligando de muerte programada 1 (PD-L1; B7-H1), el ligando de muerte programada 2 (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4 y B7-H6 (Collins, M. y otros (2005) *Genome Biol.* 6: 223.1-223.7).

La proteína de muerte programada 1 (PD-1) es un miembro inhibitor de la familia extendida de CD28/CTLA4 de reguladores de células T (Okazaki y otros (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett y otros (2003) *J. Immunol.* 170: 711-8). Otros miembros de la familia CD28 incluyen CD28, CTLA-4, ICOS y BTLA. Por el contrario, se cree que PD-1 existe como un monómero, que carece del residuo de cisteína no pareado característico de otros miembros de la familia de CD28. PD-1 se expresa en células B activadas, células T y monocitos.

El gen PD-1 codifica una proteína transmembrana tipo I de 55 kDa (Agata y otros (1996) *Int Immunol.* 8: 765-72). Aunque estructuralmente es similar a CTLA-4, PD-1 carece del motivo MYPPY (SEQ ID NO: 1) que es importante para la unión de B7-1 y B7-2. Se han identificado dos ligandos para PD-1, PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC), que se ha demostrado que regulan negativamente la activación de las células T al unirse a PD-1 (Freeman y otros (2000) *J. Exp. Med.* 192: 1027-34; Carter y otros (2002) *Eur. J. Immunol.* 32: 634-43). Ambos PD-L1 y PD-L2 son homólogos de B7 que se unen a PD-1, pero no se unen a otros miembros de la familia CD28. PD-L1 es abundante en varios cánceres humanos (Dong y otros (2002) *Nat. Med.* 8:787-9).

PD-1 se conoce como una proteína inmunoinhibitoria que regula negativamente las señales de TCR (Ishida, Y. y otros (1992) *EMBO J.* 11: 3887-3895; Blank, C. y otros (Epub 29 de diciembre de 2006) *Immunol. Immunother.* 56(5): 739-745). La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede actuar como un punto de control inmunitario, lo que puede conducir a, *por ejemplo*, una disminución en los linfocitos infiltrantes de tumores, una disminución en la proliferación mediada por el receptor de células T y/o la evasión del sistema inmunitario por las células cancerosas (Dong y otros (2003) *J. Mol. Med.* 81: 281-7; Blank y otros (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54: 307-314; Konishi y otros (2004) *Clin. Cancer Res.* 10: 5094-100). La inmunosupresión puede revertirse mediante la inhibición de la interacción local de PD-1 con PD-L1 o PD-L2; el efecto es aditivo cuando se bloquea la interacción de PD-1 con PD-L2 (Iwai y otros (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown y otros (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66).

Pal. S.K. y otros (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2): 90-99 describe ideas clínicas y direcciones futuras de la inhibición de PD-1 en el carcinoma de células renales, con atención específica a la posible ubicación de la inhibición de PD-1/PD-L1 en el abarrotado panorama terapéutico de mRCC. Jiang y otros, *Clin Cancer Res.* 1 de febrero de 2013; 19(3): 598-609 informa un nuevo mecanismo que suprime las respuestas inmunitarias preexistentes en pacientes con melanoma que reciben terapia de inhibición de BRAF. Liu y otros *Clin Cancer Res.* 15 de noviembre de 2011; 17(22): 7127-38 describe la caracterización preclínica de INCB28060, un nuevo inhibidor de la c-MET cinasa, y concluye que este es un inhibidor de c-MET cinasa potente y selectivo que puede tener potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer.

Dada la importancia de las vías de control inmunitario en la regulación de una respuesta inmunitaria, existe la necesidad de desarrollar nuevas terapias de combinación que activen el sistema inmunitario.

Resumen

5

La presente invención se define por las reivindicaciones. La invención proporciona terapias y composiciones combinadas que comprenden nivolumab (un inhibidor de la molécula de punto de control inmunitario PD-1), el inhibidor de c-Met expuesto en la reivindicación 1. Las combinaciones descritas en la presente pueden proporcionar un efecto beneficioso, *por ejemplo*, en el tratamiento de un cáncer, como un efecto anticanceroso mejorado, toxicidad reducida y/o efectos secundarios reducidos. Por ejemplo, el agente inmunomodulador (nivolumab), el segundo agente terapéutico (inhibidor de c-Met como se define en la reivindicación 1), o ambos, se pueden administrar a una dosis menor de la que se necesitaría para lograr el mismo efecto terapéutico en comparación con una dosis de monoterapia. Por lo tanto, se describen composiciones y métodos para tratar trastornos proliferativos, incluido el cáncer, usando las terapias de combinación mencionadas anteriormente.

15

Por consiguiente, en un aspecto, la invención presenta la combinación de la invención para usar en un método de tratamiento (*por ejemplo*, de inhibición, reducción, mejoramiento o prevención) del cáncer en un sujeto. El nivolumab y el inhibidor de c-Met pueden administrarse juntos en una sola composición o administrarse por separado en dos o más composiciones diferentes, *por ejemplo*, una o más composiciones o formas de dosificación como se describe en la presente descripción. Su administración puede ser en cualquier orden: nivolumab puede administrarse simultáneamente con, antes o después del inhibidor de c-Met.

20

En un aspecto relacionado, la descripción presenta un método para reducir una actividad (*por ejemplo*, crecimiento, supervivencia o viabilidad, o todas) de una célula proliferativa (*por ejemplo*, cancerosa). El método incluye poner en contacto la célula con nivolumab y el inhibidor de c-Met definido en la reivindicación 1, lo que reduce así una actividad en la célula. Los métodos descritos en la presente pueden usarse *in vitro* o *in vivo*, *por ejemplo*, en un sujeto animal o como parte de un protocolo terapéutico. El contacto de la célula con el nivolumab y el inhibidor de c-Met: la célula puede ponerse en contacto con nivolumab simultáneamente, antes o después del contacto con el inhibidor de c-Met.

25

En otro aspecto, la invención presenta una composición que comprende nivolumab y un inhibidor de c-Met como se define en la reivindicación 1. Estos pueden estar presentes en una sola composición premezclada o como dos componentes separados. El nivolumab y el inhibidor de c-Met pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración. Por lo tanto, la composición (que puede ser una formulación farmacéutica) puede comprender los dos compuestos por separado o juntos, para administrarse simultáneamente, *por ejemplo*, independientemente al mismo tiempo o dentro de un intervalo de tiempo superpuesto, o por separado en intervalos de tiempo. El intervalo de tiempo debe permitir que el nivolumab y el inhibidor de c-Met sean activos conjuntamente, y sus cantidades respectivas deben ser terapéuticamente eficaces en conjunto para el tratamiento del cáncer como se describe en la presente.

30

35

También se describen kits, *por ejemplo*, kits terapéuticos, que incluyen el inmunomodulador y el segundo agente terapéutico e instrucciones de uso.

40

Inhibidores ilustrativos de las moléculas de punto de control inmunitario

De acuerdo con la invención, el inhibidor de PD-1 es el anticuerpo anti-PD-1 Nivolumab.

45

Los nombres alternativos para Nivolumab incluyen MDX- 1106, MDX-1106-04, ONO-4538 o BMS-936558. El anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (Número de registro CAS: 946414-94-4). El nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que bloquea específicamente la PD1. El nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD1 se describen en los documentos US 8,008,449 y WO2006/121168.

50

Aunque no se reivindica como parte de la invención, se prevé que el nivolumab pueda reemplazarse con los anticuerpos anti-PD-1 pembrolizumab y pidilizumab. Pembrolizumab (nombre comercial KEYTRUDA anteriormente Lambrolizumab, también conocido como Merck 3745, MK-3475 o SCH-900475) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une a PD-1. El pembrolizumab se describe, *por ejemplo*, en Hamid, O. y otros (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, los documentos WO2009/114335, y US 8,354,509.

55

Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une a PD1. Pidilizumab y otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humanizados se describen en el documento WO2009/101611. Otros anticuerpos anti-PD1 se describen en los documentos US 8,609,089, US 2010028330y/o US 20120114649. Otros anticuerpos anti-PD1 incluyen AMP 514 (Amplimmune).

60

Terapias de combinación ilustrativas

En la invención, el inhibidor de PD-1 es Nivolumab (número de registro CAS: 946414-94-4) que se describe *por ejemplo*, en el documento US 8,008,449, y que tiene una secuencia descrita en la presente, *por ejemplo*, una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 2 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 3

65

Aunque no se reivindica como parte de la invención, se prevé que el nivolumab pueda reemplazarse con pembrolizumab, descrito, *por ejemplo*, en los documentos US 8,354,509 y WO 2009/114335, y que tiene una secuencia descrita en la presente, *por ejemplo*, una secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 4 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 5.

5 El anticuerpo inhibidor de PD-1 (Nivolumab) se usa en combinación con el inhibidor de c-MET para tratar un cáncer, *por ejemplo*, un cáncer descrito en la presente (*por ejemplo*, un cáncer descrito en la Tabla 1). El inhibidor de c-Met es un compuesto como se define en la reivindicación 1. Algunos ejemplos de compuestos dentro de esta definición se proporcionan en la Tabla 1. En una modalidad, el inhibidor de c-MET es INC280 (anteriormente conocido como INCB28060) En una modalidad, Nivolumab, se usa en combinación con INC280 para tratar un cáncer descrito en la Tabla 1, *por ejemplo*, un tumor sólido *por ejemplo*, un cáncer de pulmón (*por ejemplo*, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), glioblastoma multiforme (GBM), cáncer renal o cáncer de hígado. El cáncer puede tener una mutación de c-MET (*por ejemplo*, una mutación de c-MET o una amplificación de c-MET).

15 En ciertas modalidades, INC280 se administra a una dosis oral de aproximadamente 100 a 1000 mg, *por ejemplo*, aproximadamente 200 mg a 900 mg, aproximadamente 300 mg a 800 mg, o aproximadamente 400 mg a 700 mg, *por ejemplo*, aproximadamente 400 mg, 500 mg o 600 mg. El esquema de dosificación puede variar *por ejemplo*, de días alternos a una frecuencia diaria, dos o tres veces al día. En una modalidad, INC280 se administra a una dosis oral de aproximadamente 400 a 600 mg dos veces al día.

20 Cánceres y sujetos

En ciertas modalidades de las composiciones y usos médicos descritos en la presente, el cáncer es un tumor sólido, un tumor de tejido blando (*por ejemplo*, un cáncer hematológico, leucemia, linfoma o mieloma) y una lesión metastásica de cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente. En una modalidad, el cáncer es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen tumores malignos, *por ejemplo*, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas, de los diversos sistemas de órganos, como los que afectan los pulmones, las mamas, los ovarios, el tejido linfoide, gastrointestinal (*por ejemplo*, colon), anal, genitales y sistema genitourinario (*por ejemplo*, renal, urotelial, células de vejiga, próstata), faringe, SNC (*por ejemplo*, cerebro, células neurales o gliales), cabeza y cuello, piel (*por ejemplo*, melanoma) y páncreas, así como adenocarcinomas que incluyen tumores malignos como cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia, tardía o metastásica.

35 El cáncer puede ser un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), *por ejemplo*, un CPCNP ALK+. Como se usa en la presente descripción, el término "cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK+" o "CPCNP ALK+" se refiere a un CPCNP que tiene una actividad cinasa de linfoma anaplásico que está activada (*por ejemplo*, activada constitutivamente) o tiene un reordenamiento o translocación de un gen de cinasa de linfoma anaplásico (ALK). Por lo general, en comparación con la población general de CPCNP, los pacientes con CPCNP ALK+ son generalmente más jóvenes, tienen pocos antecedentes de tabaquismo (*por ejemplo*, <10 años por paquete) o ninguno, se presentan con un estado más bajo de la escala del Grupo Cooperativo de Oncología de Occidente (Eastern Cooperative Oncology Group), o pueden tener una enfermedad más agresiva y, por lo tanto, experimentar una progresión más temprana de la enfermedad (Shaw y otros, J Clin Oncol. 2009; 27(26): 4247-4253; Sasaki y otros, Eur J Cancer. 2010; 46(10): 1773-1780; Shaw y otros, N Engl J Med. 2013; 368(25): 2385-2394; Socinski y otros, J Clin Oncol. 2012; 30(17): 2055-2062; Yang y otros, J Thorac Oncol. 2012; 7(1): 90-97).

45 En algunos casos, el cáncer tiene una reorganización o translocación de un gen de ALK. El reordenamiento o la translocación del gen de ALK puede conducir a una fusión (*por ejemplo*, fusión hacia el extremo 5' de la región promotora de ALK), que puede dar como resultado la activación constitutiva de la actividad cinasa. Dicha fusión es, *por ejemplo*, una fusión EML4-ALK. Las proteínas de fusión EML4-ALK ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, E13;A20 (V1), E20;A20 (V2), E6a/b;A20 (V3a/b), E14;A20 (V4), E2a/b;A20 (V5a/b), E13b;A20 (V6), E14;A20(V7), E15;A20("V4"), o E18;A20 (V5) (Choi y otros, Cancer Res. 2008; 68 (13): 4971-6; Horn y otros, J Clin Oncol. 2009; 27(26): 4232-5; Koivunen y otros, Clin Cancer Res. 2008; 14(13): 4275-83; Soda y otros, Nature. 2007; 448(7153): 561-6; Takeuchi y otros, Clin Cancer Res. 2008; 14(20): 6618-24; Takeuchi y otros, Clin Cancer Res. 2009; 15(9): 3143-9; Wong y otros, Cancer. 15 de abril de 2009; 115(8): 1723-33).

55 En otros casos, el gen de ALK puede fusionarse con una pareja que no sea EML4, como en el caso de una fusión KIF5B-ALK o una fusión TFG-ALK. Se describen fusiones ilustrativas de KIF5B-ALK y TFG-ALK, *por ejemplo*, en Takeuchi y otros, Clin Cancer Res. 2009; 15(9):3143-9, Rikova y otros, Cell. 2007; 131(6):1190-203.

60 Se pueden detectar reordenamientos o translocaciones del gen de ALK, o células cancerosas que tienen un reordenamiento o translocación del gen de ALK, *por ejemplo*, mediante el uso de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), *por ejemplo*, con una sonda de ruptura de ALK.

65 Los métodos y composiciones descritos en la presente son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

El sujeto es un mamífero, y en particular un ser humano que tiene un cáncer como se describe en la presente descripción.

5 Algunos sujetos que tienen ciertos subconjuntos de cáncer pueden ser tratados, o pueden haber sido tratados previamente, con un inhibidor de ALK y/o un inhibidor de ROS1, *por ejemplo*, crizotinib. Por ejemplo, crizotinib se puede administrar a una dosis oral diaria de 750 mg o menos, *por ejemplo*, 600 mg o menos, *por ejemplo*, 450 mg o menos.

Otros sujetos pueden haber progresado o se han vuelto resistentes o tolerantes a un inhibidor de ALK y/o un inhibidor de ROS1, *por ejemplo*, crizotinib.

10 Sin embargo, otros sujetos pueden estar en riesgo de progresión o desarrollar resistencia o tolerancia a otro inhibidor de ALK y/o un inhibidor de ROS1, *por ejemplo*, crizotinib.

Otros sujetos pueden ser resistentes o tolerantes, o están en riesgo de desarrollar resistencia o tolerancia a un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI), *por ejemplo*, un inhibidor de la tirosina cinasa EGFR.

15 En algunos casos, el cáncer puede no tener mutación del EGFR detectable, mutación KRAS o ambas.
Dosis y Administración

20 Las dosis y los regímenes terapéuticos de los agentes descritos en la presente pueden ser determinados por un experto en la materia.

En ciertas modalidades descritas, el nivolumab se administra por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El esquema de dosificación puede variar de *por ejemplo*, una vez por semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas.

25 En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1, Nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a 3 mg/kg, *por ejemplo*, aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg o 3 mg/kg, cada dos semanas. En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-1, Nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg a intervalos de 3 semanas.

30 Las terapias de combinación descritas en la presente descripción pueden administrarse al sujeto por vía sistémica (*por ejemplo*, oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, rectal, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, transdérmica o por inhalación o instalación intracavitaria), tópica, o por aplicación a membranas mucosas, como la nariz, la garganta y los bronquios.

35 Los métodos y composiciones descritos en la presente pueden usarse en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas. Las terapias de combinación se pueden administrar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Se puede usar cualquier combinación y secuencia de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 y otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades (por ejemplo, como se describe en la presente). Las terapias de combinación se pueden administrar durante periodos del trastorno activo, o durante un periodo de remisión o enfermedad menos activa. Las terapias de combinación se pueden administrar antes del otro tratamiento, simultáneamente con el tratamiento, después del tratamiento o durante la remisión del trastorno.

45 Las composiciones descritas en la presente descripción también se pueden administrar en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpos, quimioterapia, otra terapia contra el cáncer (por ejemplo, terapias dirigidas contra el cáncer, terapia génica, terapia viral, terapia con ARN, trasplante de médula ósea, nanoterapia o fármacos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias basadas en el sistema inmunitario (*por ejemplo*, citocinas o terapias inmunitarias basadas en células), procedimientos quirúrgicos (*por ejemplo*, lumpectomía o mastectomía) o procedimientos con radiación, o una combinación de cualquiera de los anteriores. La terapia adicional puede ser en forma de terapia adyuvante o neoadyuvante. La terapia adicional, por ejemplo, puede ser un inhibidor enzimático (por ejemplo, un inhibidor enzimático de molécula pequeña) o un inhibidor metastásico. Los ejemplos de agentes citotóxicos que pueden administrarse en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de la vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una vía de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores de proteosomas y radiación (*por ejemplo*, irradiación local o de todo el cuerpo (*por ejemplo*, irradiación gamma). Alternativamente, la terapia adicional podría ser cirugía o radiación, o una combinación de estas, como una terapia dirigida a una vía mTOR, un inhibidor de HSP90 o un inhibidor de tubulina.

60 Alternativamente, o en combinación con las combinaciones mencionadas anteriormente, las composiciones descritas en la presente descripción pueden administrarse en combinación con uno o más de: una vacuna, *por ejemplo*, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular; o en combinación con uno, dos o todos de oxaliplatino, leucovorina o 5-FU (*por ejemplo*, un tratamiento conjunto con FOLFOX), o en combinación con un inhibidor de VEGF (*por ejemplo*, un inhibidor de VEGF como se describe en la presente).

Por ejemplo, la terapia adicional puede implicar la administración de un inhibidor de la tirosina cinasa (*por ejemplo*, axitinib) para tratar el carcinoma de células renales y otros tumores sólidos, o un agente de direccionamiento al receptor 4-1BB (*por ejemplo*, un anticuerpo que estimula la señalización a través de 4-1BB (CD-137), *por ejemplo*, PF-2566), o ambos.

- 5 Otras características, objetos, y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

10 La Figura 1 muestra una representación gráfica de la citometría de flujo de la expresión superficial de PD-L1 en células EBC-1 *in vitro* con o sin tratamiento de INC280. Las células EBC-1 son células de cáncer de pulmón de células no pequeñas con una amplificación de cMET.

15 La Figura 2 muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células Hs.746.T en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con INC280. Las células Hs.746.T son células de cáncer gástrico con una amplificación de c-MET y una mutación de c-MET.

La Figura 3 muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células H3122 *in vitro* con o sin LDK378. Las células H3122 son células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con una translocación de ALK.

20 La Figura 4 muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células LOXIMV1 (células de melanoma mutantes de BRAF) en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con LGX818.

La Figura 5 muestra una representación gráfica de la expresión de ARNm de PD-L1 en células HEYA8 (células de cáncer de ovario mutantes de KRAS) en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con MEK162.

25 La Figura 6 es una representación de la secuencia de administración de fármacos para pacientes inscritos en el ensayo de Fase II que se tratarán con EGF816 y Nivolumab.

Breve descripción de las tablas

30 La Tabla 1 es un resumen de los agentes terapéuticos seleccionados que pueden administrarse en combinación con los inmunomoduladores (*por ejemplo*, uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora y/o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario) descritos en la presente. La Tabla 1 proporciona de izquierda a derecha lo siguiente: el nombre y/o la designación del segundo agente terapéutico, la estructura del compuesto, una publicación de patente que describe el compuesto, las indicaciones/usos ilustrativos y la estructura genérica.

35 La Tabla 2 es un resumen de los objetivos y criterios de evaluación de un ensayo de fase II relacionado con una terapia combinada de EGF816 y Nivolumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) mutado.

La Tabla 3 es un resumen de la información de dosificación y el esquema de tratamiento para EGF816 y Nivolumab.

Descripción detallada

40 La invención se expone en las reivindicaciones y proporciona terapias y composiciones combinadas que comprenden nivolumab y el inhibidor de c-Met expuesto en la reivindicación 1.

Campo técnico general

45 En términos generales, la descripción representa combinaciones de un inmunomodulador (*por ejemplo*, uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora y/o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario) en combinación con un segundo agente terapéutico elegido de uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1.

50 Por ejemplo, un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario (*por ejemplo*, uno o más de los inhibidores de PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4) se puede combinar con un segundo agente terapéutico elegido entre uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1 (*por ejemplo*, elegidos entre uno o más de: 1) un inhibidor del receptor de EGF; 2) un inhibidor de c-MET; 3) un inhibidor de ALK; 4) un inhibidor de CDK4/6; 5) un inhibidor de PI3K; 6) un inhibidor de BRAF; 7) una célula T CAR (*por ejemplo*, una célula T CAR dirigida a CD19); 8) un inhibidor del receptor de FGF; 9) un inhibidor de MEK, o 10) un inhibidor de BCR-ABL). Entre estos, la combinación específica de nivolumab y un inhibidor de c-Met como se define en la reivindicación 1 constituye la invención.

60 Las combinaciones descritas en la presente pueden proporcionar un efecto beneficioso, *por ejemplo*, en el tratamiento de un cáncer, como un efecto anticanceroso mejorado, toxicidad reducida y/o efectos secundarios reducidos. Por ejemplo, el inmunomodulador, el segundo agente terapéutico, o ambos, se pueden administrar a una dosis más baja de la que se requeriría para lograr el mismo efecto terapéutico en comparación con una dosis de monoterapia.

Definiciones generales

65 El término "inhibición" o "inhibidor" incluye una reducción en un determinado parámetro, *por ejemplo*, una actividad, de una molécula dada, *por ejemplo*, un inhibidor del punto de control inmunitario. En este término se incluye, *por ejemplo*, la

inhibición de una actividad, *por ejemplo*, una actividad de, *por ejemplo*, PD-1, PD-L1, c-MET, ALK, CDK4/6, PI3K, BRAF, FGFR, MET o BCR-ABL, de al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o más. Por lo tanto, no es necesario que la inhibición sea del 100 %.

5 El término "muerte programada 1" o "PD-1" incluye isoformas, PD-1 de mamífero, *por ejemplo* humana, homólogos de especies de PD-1 humana y análogos que comprenden al menos un epítipo común con PD-1. La secuencia de aminoácidos de PD-1, *por ejemplo*, PD-1 humana, se conoce en la técnica, *por ejemplo*, Shinohara T y otros (1994) Genomics 23(3): 704-6; Finger LR, y otros, Gene (1997) 197(1-2):177-87.

10 El término "Ligando 1 de PD" o "PD-L1" incluye isoformas, PD-1 de mamífero, *por ejemplo*, humano, homólogos de especies de PD-L1 humano y análogos que comprenden al menos un epítipo común con PD-L1. La secuencia de aminoácidos de PD-L1, *por ejemplo*, PD-L1 humano, se conoce en la técnica.

15 El término "Gen 3 de activación de linfocitos" o "LAG-3" incluye todas las isoformas de LAG-3 de mamífero, *por ejemplo* humano, homólogos de especies de LAG-3 humano y análogos que comprenden al menos un epítipo común con LAG-3. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de LAG-3, *por ejemplo*, LAG-3 humano, se conoce en la técnica, *por ejemplo*, Triebel y otros (1990) J. Exp. Med. 171:1393-1405.

20 Como se usa en la presente descripción, "TIM-3" se refiere a una proteína receptora de transmembrana que se expresa en células Th1 (T cooperadoras 1). TIM-3 tiene un papel en la regulación de la inmunidad y la tolerancia *in vivo* (ver Hastings y otros, Eur J Immunol. Septiembre de 2009; 39(9): 2492-501).

25 El término "Molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario" o "CEACAM" incluye todos los miembros de la familia (*por ejemplo*, CEACAM-1, CEACAM-3 o CEACAM-5), isoformas, CEACAM de mamífero, *por ejemplo*, humana, homólogos de especies de CEACAM humana y análogos que comprenden al menos un epítipo común con CEACAM. La secuencia de aminoácidos de CEACAM, *por ejemplo*, CEACAM humano, se conoce en la técnica, *por ejemplo*, Hinoda y otros (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (18), 6959-6963; Zimmermann W. y otros (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84 (9), 2960-2964; Thompson J. y otros (1989) Biochem. Biophys. Res. Commun. 158 (3), 996-1004.

30 A continuación y en toda la solicitud se definen otros términos.

Como se usa en la presente, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (*es decir*, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

35 El término "o" se usa en esta descripción para denotar los términos "y/o", y se usa indistintamente con este, a menos que se indique de cualquier otra manera.

"Acerca de" y "aproximadamente" generalmente significarán un grado aceptable de error para la cantidad medida según la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados ilustrativos de error están dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10 %, y más típicamente, dentro del 5 % de un valor dado o rango de valores.

45 Las composiciones y métodos de la presente invención abarcan polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen las secuencias especificadas, o secuencias sustancialmente idénticas o similares a estas, *por ejemplo*, secuencias al menos 85 %, 90 %, 95 % idénticas o superiores a la secuencia especificada. En el contexto de una secuencia de aminoácidos, el término "sustancialmente idéntico" se usa en la presente descripción para referirse a un primer aminoácido que contiene un número suficiente o mínimo de residuos de aminoácidos que son i) idénticos a, o ii) sustituciones conservadoras de residuos de aminoácidos alineados en una segunda secuencia de aminoácidos de modo que la primera y la segunda secuencias de aminoácidos pueden tener un dominio estructural común y/o actividad funcional común. *Por ejemplo*, secuencias de aminoácidos que contienen un dominio estructural común que tiene al menos aproximadamente 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una secuencia de referencia, *por ejemplo*, una secuencia proporcionada en la presente.

55 En el contexto de una secuencia de nucleótidos, el término "sustancialmente idéntico" se usa en la presente descripción para referirse a una primera secuencia de ácido nucleico que contiene un número suficiente o mínimo de nucleótidos que son idénticos a los nucleótidos alineados en una segunda secuencia de ácido nucleico de modo que la primera y la segunda secuencias de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene una actividad funcional común, o codifican un dominio polipeptídico estructural común o una actividad polipeptídica funcional común. *Por ejemplo*, las secuencias de nucleótidos que tienen al menos aproximadamente 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una secuencia de referencia, *por ejemplo*, una secuencia proporcionada en la presente.

60 El término "variante funcional" se refiere a polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural, o están codificados por una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica, y son capaces de tener una o más actividades de la secuencia de origen natural.

65 Los cálculos de "homología" o de "identidad de secuencia" entre secuencias (los términos se usan indistintamente en la presente) se realizan de la siguiente manera.

Para determinar el por ciento de identidad de dos secuencias de aminoácidos, o de dos secuencias de ácido nucleico, las secuencias se alinean para propósitos de una comparación óptima (*por ejemplo*, pueden introducirse huecos en una o en ambas de una primera y una segunda secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos para la alineación óptima y las secuencias no homólogas pueden no tenerse en cuenta para propósitos de comparación). En una modalidad preferida, la longitud de una secuencia de referencia alineada con propósitos comparativos es de al menos un 30 %, preferentemente de al menos un 40 %, con mayor preferencia de al menos un 50 %, 60 %, e incluso con mayor preferencia de al menos un 70 %, 80 %, 90 %, 100 % de la longitud de la secuencia de referencia. Los residuos de aminoácidos o de nucleótidos en las posiciones de aminoácidos o en las posiciones de nucleótidos correspondientes se comparan después. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido o nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición (como se usa en la presente la "identidad" de aminoácido o ácido nucleico es equivalente a la "homología" de aminoácido o ácido nucleico).

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, que necesitan introducirse para un alineamiento óptimo de las dos secuencias.

La comparación de secuencias y la determinación del por ciento de identidad entre dos secuencias se pueden lograr usando un algoritmo matemático. En una modalidad preferida, el por ciento de identidad entre dos secuencias aminoacídicas se determina mediante el uso del algoritmo de Needleman y Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. (48):444-453) que se ha incorporado al programa GAP en el paquete de programas informáticos de GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), con el uso de una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y un peso de hueco de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso del longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En aún otra modalidad preferida, el por ciento de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina mediante el uso del programa GAP en el paquete de programas informáticos GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), que usa una matriz NWSgapdna.CMP y un peso del hueco de 40, 50, 60, 70, u 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, o 6. Un conjunto de parámetros particularmente preferidos (y el que debe usarse a menos que se especifique lo contrario) son una matriz de puntuación Blossum 62 con una penalización por hueco de 12, una penalización por la extensión del hueco de 4 y una penalización por hueco con desplazamiento del marco de 5.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos puede determinarse mediante el uso del algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17) que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), que usa una tabla de peso de residuos PAM120, una penalización por longitud del hueco de 12 y una penalización por hueco de 4.

Las secuencias de ácidos nucleicos y proteínas descritas en la presente descripción pueden usarse como una "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda contra bases de datos públicas, por ejemplo, para identificar otros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Tales búsquedas pueden realizarse con el uso de los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, y otros (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Las búsquedas de nucleótidos en BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener las secuencias de nucleótidos homólogas a unas moléculas de ácido nucleico de la invención. Las búsquedas de proteínas por BLAST pueden realizarse con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias aminoacídicas homólogas a las moléculas proteicas de la invención. Para obtener alineamientos con huecos para propósitos comparativos, puede utilizarse Gapped BLAST como se describe en Altschul y otros, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, pueden usarse los parámetros predeterminados de los programas respectivos (*por ejemplo*, XBLAST y NBLAST). Ver <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Como se usa en la presente, el término "híbrida en condiciones de baja rigurosidad, rigurosidad media, alta rigurosidad o rigurosidad muy alta" describe condiciones de hibridación y lavado. Una guía para realizar las reacciones de hibridación se puede encontrar en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Métodos acuosos y no acuosos se describen en esa referencia y también se pueden usar. Las condiciones específicas de hibridación mencionadas en la presente descripción son las siguientes: 1) condiciones de hibridación de baja rigurosidad en cloruro de sodio 6X/ citrato de sodio (SSC) a aproximadamente 45°C, seguidas de dos lavados en SSC 0.2X, SDS al 0.1 % al menos a 50°C (la temperatura de los lavados puede aumentarse a 55°C para condiciones de baja rigurosidad); 2) condiciones de hibridación de rigurosidad media en SSC 6X a aproximadamente 45 °C, seguidas de uno o más lavados en SSC 0.2X, SDS al 0.1 % a 60 °C; 3) condiciones de hibridación de alta rigurosidad en SSC 6X a aproximadamente 45°C, seguidas por uno o más lavados en SSC 0.2X, SDS al 0.1 % a 65 °C, y preferentemente 4) las condiciones de hibridación de muy alta rigurosidad son fosfato sódico 0.5 M, SDS al 7 % a 65 °C, seguidas de uno o más lavados en SSC 0.2X, SDS al 1 % a 65 °C. Las condiciones de muy alta rigurosidad (4) son las condiciones preferidas y las que debe utilizarse a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Se entiende que las moléculas pueden tener sustituciones de aminoácidos conservativas o no esenciales adicionales, que no tienen un efecto sustancial en sus funciones.

El término "aminoácido" pretende abarcar todas las moléculas, ya sean naturales o sintéticas, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad ácida y que pueden incluirse en un polímero de aminoácidos de origen natural. Los ejemplos de aminoácidos incluyen aminoácidos de origen natural; análogos, derivados y congéneres de estos;

análogos de aminoácidos que tienen cadenas laterales variantes; y todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores. Como se usa en la presente descripción, el término "aminoácido" incluye los isómeros ópticos D o L y los peptidomiméticos.

5 Una "sustitución de aminoácidos conservadora" es una en la que el residuo aminoacídico se reemplaza con un residuo aminoacídico que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se definen en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (*por ejemplo*, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (*por ejemplo*, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (*por ejemplo*, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (*por ejemplo*, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (*por ejemplo*, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (*por ejemplo*, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

15 Los términos "polipéptido", "péptido", y "proteína" (si tiene una sola cadena) se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a los polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados, y puede interrumpirse por no aminoácidos. Los términos incluyen además un polímero de aminoácidos que se ha modificado; por ejemplo, la formación de enlace disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación, tal como la conjugación con un componente marcado. El polipéptido puede aislarse de fuentes naturales, puede producirse mediante técnicas recombinantes a partir de un huésped eucariota o procariota, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

25 Los términos "ácido nucleico", "secuencia de ácido nucleico", "secuencia de nucleótidos" o "secuencia de polinucleótidos" y "polinucleótidos" se usan indistintamente. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de estos. El polinucleótido puede ser monocatenario o bicatenario, y si es monocatenario puede ser la cadena codificante o la cadena no codificante (antisentido). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos puede interrumpirse por componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido puede modificarse además después de la polimerización, tal como mediante la conjugación con un componente marcador. El ácido nucleico puede ser un polinucleótido recombinante, o un polinucleótido de origen genómico, ADNc, semisintético o sintético que no se produce en la naturaleza o está unido a otro polinucleótido en una disposición no natural.

35 El término "aislado", como se usa en la presente, se refiere al material que se separa de su entorno original o nativo (*por ejemplo*, el entorno natural si es de origen natural). Por ejemplo, un polinucleótido o polipéptido de origen natural presente en un animal vivo no está aislado, pero el mismo polinucleótido o polipéptido, separado por intervención humana de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural, está aislado. Dichos polinucleótidos podrían ser parte de un vector y/o dichos polinucleótidos o polipéptidos podrían ser parte de una composición, y aún estar aislados porque dicho vector o composición no es parte del entorno en el que se encuentra en la naturaleza.

Moléculas de anticuerpo

40 Como se usa en la presente descripción, el término "molécula de anticuerpo" se refiere a una proteína que comprende al menos una secuencia de un dominio variable de inmunoglobulina. El término molécula de anticuerpo incluye, por ejemplo, anticuerpos maduros de longitud completa y fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de un dominio variable de cadena pesada (H) (abreviada en la presente como VH) y una secuencia de un dominio variable de cadena ligera (L) (abreviada en la presente como VL). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencias de un dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencias de un dominio variable de cadena ligera (L), formando así dos sitios de unión al antígeno, tal como Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, anticuerpos de cadena sencilla (scFv por ejemplo), anticuerpos de dominio variable único, diacuerpos (Dab) (bivalentes y biespecíficos) y quiméricos (*por ejemplo*, humanizados), que pueden producirse mediante la modificación de anticuerpos completos o los sintetizados de novo mediante el uso de tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos de anticuerpo funcionales conservan la capacidad de unirse selectivamente con su antígeno o receptor respectivo. Los anticuerpos y los fragmentos de anticuerpo pueden ser de cualquier clase de anticuerpos, incluidos, entre otros, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, y de cualquier subclase de anticuerpos (*por ejemplo*, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Los anticuerpos de la presente descripción pueden ser monoclonales o policlonales. El anticuerpo también puede ser un anticuerpo humano, humanizado, injertado con CDR o generado *in vitro*. El anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada seleccionada de, *por ejemplo*, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. El anticuerpo también puede tener una cadena ligera seleccionada de, *por ejemplo*, kappa o lambda.

60 Los ejemplos de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento de diacuerpo (dAb), que consiste en un dominio VH; (vi) un dominio variable camélido o camelizado; (vii) una cadena simple Fv (scFv), *ver por ejemplo*, Bird y otros (1988) Science 242: 423-426; y Huston y otros (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883; (viii) un anticuerpo de dominio único. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen mediante el uso de técnicas

convencionales que conocen los expertos en la técnica, y se seleccionan los fragmentos para la utilidad de la misma manera que a los anticuerpos intactos.

5 El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas así como fragmentos funcionales de estas. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden alterarse, *por ejemplo*, mutarse, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: la unión al receptor Fc, la glicosilación del anticuerpo, la cantidad de residuos de cisteína, la función de la célula efectora o la función del complemento).

10 Las moléculas de anticuerpos también pueden ser anticuerpos de dominio único. Los anticuerpos de dominio único pueden incluir anticuerpos cuyas regiones determinantes de la complementariedad son parte de un polipéptido de dominio único. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos convencionales de 4 cadenas, anticuerpos modificados y estructuras de dominio único distintas de las derivadas de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio único pueden ser cualquiera de la técnica, o cualquier anticuerpo de dominio único futuro. Los anticuerpos de dominio único pueden derivarse de cualquier especie, incluidos, entre otros, ratón, ser humano, camello, llama, pez, tiburón, cabra, conejo y bovino. De acuerdo con otro aspecto de la descripción, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo de dominio único de origen natural conocido como anticuerpo de cadena pesada desprovisto de cadenas ligeras. Dichos anticuerpos de dominio único se describen en el documento WO 9404678, por ejemplo. Por razones de claridad, este dominio variable derivado de un anticuerpo de cadena pesada naturalmente desprovisto de cadena ligera se conoce en la presente como VHH o nanocuerpo para distinguirlo del VH convencional de las inmunoglobulinas de cuatro cadenas. Dicha molécula de VHH puede derivarse de anticuerpos generados en especies de *Camelidae*, por ejemplo en camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco. Otras especies además de *Camelidae* pueden producir anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera; tales VHH están dentro del alcance de la descripción.

25 Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas "regiones determinantes de la complementariedad" (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco" (FR o FW).

30 La extensión de la región marco y las CDR se ha definido con precisión por varios métodos (*ver*, Kabat, E.A., y otros (1991) *Sequences of proteins of Immunological Interest*, quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, Publicación NIH núm. 91-3242); Tomlinson, I. M., y otros, (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; y la definición de AbM utilizada por el software de modelación de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. *Ver*, en general, *por ejemplo*, *Análisis de la secuencia y estructura de proteínas de dominios variables de anticuerpos*. En: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

35 Los términos "región determinante de complementariedad" y "CDR", como se usan en la presente descripción, se refieren a las secuencias de aminoácidos dentro de las regiones variables del anticuerpo que confieren especificidad al antígeno y afinidad de unión. En general, hay tres CDR en cada región variable de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2, HCDR3) y tres CDR en cada región variable de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

40 Los límites precisos de la secuencia de aminoácidos de una CDR dada se pueden determinar mediante el uso de cualquiera de varios esquemas bien conocidos, incluidos los descritos por Kabat y otros (1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ta Edición. Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD (esquema de numeración "Kabat"), Al-Lazikani y otros, (1997) *JMB* 273.927-948 (Esquema de numeración "Chothia"). Como se usa en la presente descripción, las CDR definidas según el esquema de numeración "Chothia" también se denominan a veces "bucles hipervariables".

45 Por ejemplo, según Kabat, los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de la cadena pesada (VH) están numerados 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de la cadena ligera (VL) están numerados 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3). Según Chothia, los aminoácidos de CDR en el VH están numerados 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos en VL están numerados 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) y 91-96 (LCDR3). Al combinar las definiciones de CDR de Kabat y Chothia, las CDR consisten en los residuos de aminoácidos 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3) en VH humano y los residuos de aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3) en VL humano.

55 Como se usa en la presente descripción, una "secuencia de dominio variable de inmunoglobulina" se refiere a una secuencia de aminoácidos que puede formar la estructura de un dominio variable de inmunoglobulina. Por ejemplo, la secuencia puede incluir la totalidad o parte de la secuencia de aminoácidos de un dominio variable de origen natural. Por ejemplo, la secuencia puede incluir, o no, uno, dos o más aminoácidos N o C-terminales, o puede incluir otras alteraciones que sean compatibles con la formación de la estructura proteica.

60 El término "sitio de unión al antígeno" se refiere a la parte de una molécula de anticuerpo que comprende determinantes que forman una interfaz que se une al polipéptido PD-1, o un epítipo de este. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), el sitio de unión al antígeno típicamente incluye uno o más bucles (de al menos cuatro aminoácidos o miméticos de aminoácidos) que forman una interfaz que se une al polipéptido PD-1. Típicamente, el sitio de unión al

antígeno de una molécula de anticuerpo incluye al menos una o dos CDR y/o bucles hipervariables, o más típicamente al menos tres, cuatro, cinco o seis CDR y/o bucles hipervariables.

5 Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" como se usan en la presente descripción se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de una composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad de unión y afinidad para un epítipo particular. Un anticuerpo monoclonal puede fabricarse mediante tecnología de hibridoma o mediante métodos que no utilizan la tecnología de hibridoma (*por ejemplo*, métodos recombinantes).

10 Una proteína "con eficacia humana" es una proteína que no evoca una respuesta de anticuerpos neutralizantes, *por ejemplo*, la respuesta de anticuerpos humanos anti-murinos (HAMA). Los HAMA pueden ser problemáticos en varias circunstancias, *por ejemplo*, si la molécula de anticuerpo se administra repetidamente, *por ejemplo*, en el tratamiento de una enfermedad crónica o recurrente. Una respuesta de HAMA puede hacer que la administración repetida de anticuerpos sea potencialmente ineficaz debido a una mayor eliminación de anticuerpos del suero (*ver, por ejemplo*, Saleh y otros, Cancer Immunol. Immunother., 32: 180-190 (1990)) y también debido a posibles reacciones alérgicas (*ver, por ejemplo*, LoBuglio y otros, Hybridoma, 5: 5117-5123 (1986).).

20 La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o uno monoclonal. En otras modalidades, el anticuerpo se puede producir de forma recombinante, *por ejemplo*, se puede producir por presentación en fagos o por métodos combinatorios.

25 La presentación en fagos y los métodos combinatorios para generar anticuerpos son conocidos en la técnica (como se describe en, *por ejemplo*, Ladner y otros, Patente de Estados Unidos núm. 5,223,409; Kang y otros, Publicación internacional núm. WO 92/18619; Dower y otros, Publicación internacional núm. WO 91/17271; Winter y otros, Publicación internacional WO 92/20791; Markland y otros, Publicación internacional núm. WO 92/15679; Breitling y otros, Publicación internacional WO 93/01288; McCafferty y otros, Publicación internacional núm. WO 92/01047; Garrard y otros, Publicación internacional núm. WO 92/09690; Ladner y otros, Publicación internacional núm. WO 90/02809; Fuchs y otros (1991) Bio/Technology 9: 1370-1372; Hay y otros (1992) Hum Antibod Hybridomas 3: 81-85; Huse y otros (1989) Science 246: 1275-1281; Griffiths y otros (1993) EMBO J 12: 725-734; Hawkins y otros (1992) J Mol Biol 226: 889-896; Clackson y otros (1991) Nature 352: 624-628; Gram y otros (1992) PNAS 89: 3576-3580; Garrard y otros (1991) Bio/Technology 9: 1373-1377; Hoogenboom y otros (1991) Nuc Acid Res 19: 4133-4137; y Barbas y otros (1991) PNAS 88: 7978-7982).

35 El anticuerpo puede ser un anticuerpo completamente humano (*por ejemplo*, un anticuerpo hecho en un ratón que ha sido genéticamente modificado para producir un anticuerpo a partir de una secuencia de inmunoglobulina humana), o un anticuerpo no humano, *por ejemplo*, un anticuerpo de roedor (ratón o rata), cabra, primate (*por ejemplo*, mono), de camello. Preferentemente, el anticuerpo no humano es un roedor (anticuerpo de ratón o rata). Los métodos para producir anticuerpos de roedores son conocidos en la técnica.

40 Los anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse usando ratones transgénicos que portan los genes de inmunoglobulina humana en lugar del sistema de ratón. Los esplenocitos de estos ratones transgénicos inmunizados con el antígeno de interés se usan para producir hibridomas que secretan mAb humanos con afinidades específicas para epítipos de una proteína humana (*ver, por ejemplo*, Wood y otros, solicitud internacional WO 91/00906, Kucherlapati y otros, Publicación PCT WO 91/10741; Lonberg y otros, solicitud internacional WO 92/03918; Kay y otros, solicitud internacional 92/03917; Lonberg, N. y otros, 1994 Nature 368: 856-859; Green, L.L. y otros, 1994 Nature Genet. 7: 13-21; Morrison, S.L. y otros, 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman y otros, 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuailon y otros, 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman y otros, 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326).

50 Un anticuerpo puede ser uno en el que la región variable, o una porción de esta, *por ejemplo*, las CDR, se generan en un organismo no humano, *por ejemplo*, una rata o un ratón. Los anticuerpos quiméricos, injertados con CDR y humanizados están dentro de la descripción. Anticuerpos generados en un organismo no humano, *por ejemplo*, una rata o un ratón, y luego modificado, *por ejemplo*, en el marco variable o región constante, para disminuir la antigenicidad en un ser humano están dentro de la descripción.

55 Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica (véase Robinson y otros, publicación de patente internacional PCT/US86/02269; Akira, y otros, solicitud de patente europea 184,187; Taniguchi, M., solicitud de patente europea 171.496; Morrison y otros, solicitud de patente europea 173.494; Neuberger y otros, solicitud internacional WO 86/01533; Cabilly y otros, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.816.567; Cabilly y otros, solicitud de patente europea 125.023; Better y otros (1988 Science 240:1041-1043); Liu y otros (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu y otros, 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun y otros (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura y otros, 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood y otros (1985) Nature 314:446-449; y Shaw y otros, 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559).

65 Un anticuerpo humanizado o injertado con CDR tendrá al menos una o dos, pero generalmente las tres CDR del receptor (de cadenas inmunoglobulínicas pesadas o ligeras) reemplazadas con una CDR del donante. El anticuerpo puede reemplazarse con al menos una porción de una CDR no humana o solo algunas de las CDR pueden reemplazarse con CDR no humanas. Solo es necesario reemplazar el número de CDR requeridas para la unión del anticuerpo humanizado

a PD-1. Preferentemente, el donante será un anticuerpo de roedor, *por ejemplo*, un anticuerpo de rata o ratón, y el receptor será un marco humano o un marco de consenso humano. Típicamente, la inmunoglobulina que proporciona las CDR se denomina "donante" y la inmunoglobulina que proporciona el marco se denomina "acceptora". En una modalidad, la inmunoglobulina donante es una no humana (*por ejemplo*, de roedor). El marco aceptor es un marco de origen natural (*por ejemplo*, humano) o un marco de consenso, o una secuencia con identidad de aproximadamente el 85 % o más, preferentemente 90 %, 95 %, 99 % o más con respecto a estos.

Como se usa en la presente descripción, el término "secuencia consenso" se refiere a la secuencia formada a partir de los aminoácidos (o nucleótidos) más frecuentes en una familia de secuencias relacionadas (*ver por ejemplo*, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemania 1987). En una familia de proteínas, cada posición en la secuencia consenso está ocupada por el aminoácido que ocurre con más frecuencia en esa posición en la familia. Si dos aminoácidos se producen con la misma frecuencia, puede incluirse en la secuencia consenso. Un "marco consenso" se refiere a una región del marco en la secuencia consenso de inmunoglobulina.

Un anticuerpo puede ser humanizado por métodos conocidos en la técnica (*ver por ejemplo*, Morrison, S.L., 1985, Science 229:1202-1207 por Oi y otros, 1986, BioTechniques 4:214, y por Queen y otros, US 5,585,089, US 5,693,761 y US 5,693,762, cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia).

Los anticuerpos humanizados o injertados con CDR pueden producirse mediante injerto de CDR o sustitución de CDR, en donde una, dos o todas las CDR de una cadena de inmunoglobulina pueden reemplazarse. *Ver por ejemplo*, la patente de Estados Unidos 5,225,539; Jones y otros, 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan y otros, 1988 Science 239:1534; Beidler y otros, 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter US 5,225,539. Winter describe un método de injerto de CDR que puede usarse para preparar los anticuerpos humanizados de la presente descripción (solicitud de patente del Reino Unido GB 2188638A, presentada el 26 de marzo de 1987; Winter US 5,225,539).

En algunos anticuerpos humanizados, pueden sustituirse, eliminarse o añadirse aminoácidos específicos. Los criterios para seleccionar aminoácidos del donante se describen en los documentos US 5,585,089, *por ejemplo*, columnas 12-16 de US 5,585,089, *por ejemplo*, columnas 12-16 de US 5,585,089. Otras técnicas para humanizar anticuerpos se describen en Padlan y otros, documento EP 519596 A1, publicado el 23 de diciembre de 1992.

Una molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo de cadena sencilla. Se puede diseñar un anticuerpo de cadena sencilla (scFV) (*ver, por ejemplo*, Colcher, D. y otros (1999) Ann NY Acad Sci 880: 263-80; y Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2: 245-52). El anticuerpo de cadena sencilla se puede dimerizar o multimerizar para generar anticuerpos multivalentes que tienen especificidades para diferentes epítomos de la misma proteína diana.

El anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada elegida de, *por ejemplo*, las regiones constantes de la cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, elegida de, *por ejemplo*, las regiones constantes de cadena pesada (*por ejemplo*, humana) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera elegida entre, *por ejemplo*, las regiones constantes de cadena ligera (*por ejemplo*, humana) de kappa o lambda. La región constante puede alterarse, *por ejemplo*, mutarse, para modificar las propiedades del anticuerpo (*por ejemplo*, para aumentar o disminuir uno o más de: la unión al receptor Fc, la glicosilación de anticuerpos, la cantidad de residuos de cisteína, la función de la célula efectora y/o la función del complemento). El anticuerpo puede o no ser capaz de reclutar células efectoras, fijar el complemento; puede tener capacidad reducida o nula para unirse a receptores Fc; puede ser un isotipo o subtipo, fragmento u otro mutante, que no admite la unión a un receptor Fc, *por ejemplo*, tiene una región de unión al receptor Fc mutagenizada o eliminada.

Los métodos para alterar una región constante de anticuerpo se conocen en la técnica. Los anticuerpos con función alterada, *por ejemplo*, con afinidad alterada por un ligando efector, como FcR en una célula, o el componente C1 del complemento pueden producirse reemplazando al menos un residuo de aminoácido en la porción constante del anticuerpo con un residuo diferente (*ver por ejemplo* EP 388,151 A1, pat. núm. 5,624,821 y pat. núm. 5,648,260). Se podrían describir tipos similares de alteraciones que, si se aplican a la inmunoglobulina murina u otras especies, reducirían o eliminarían estas funciones.

Una molécula de anticuerpo puede derivarse o unirse a otra molécula funcional (*por ejemplo*, otro péptido o proteína). Como se usa en la presente descripción, una molécula de anticuerpo "derivada" es una que ha sido modificada. Los métodos de derivatización incluyen, pero no se limitan a, la adición de un resto fluorescente, un radionucleótido, una toxina, una enzima o un ligando de afinidad como la biotina. Por consiguiente, las moléculas de anticuerpo pueden incluir formas derivatizadas y modificadas de otra manera de los anticuerpos descritos en la presente. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo se puede unir funcionalmente (mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente u otro) a una o más entidades moleculares, como otro anticuerpo (*por ejemplo*, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico y/o una proteína o péptido que puede mediar la asociación del anticuerpo o porción de anticuerpo con otra molécula (como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

Un tipo de molécula de unión derivada se produce por entrecruzamiento de dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de tipos diferentes, *por ejemplo*, para crear anticuerpos biespecíficos). Los agentes de entrecruzamientos adecuados

incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos reactivos diferentes separados por un espaciador adecuado (*por ejemplo*, éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida) u homobifuncionales (*por ejemplo*, suberato de disuccinimidilo). Dichos enlazadores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

5 Las moléculas de un anticuerpo pueden conjugarse con otra entidad molecular, típicamente un marcador o un agente o resto terapéutico (*por ejemplo*, citotóxico o citostático). Los isótopos radiactivos se pueden usar en aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas. Los isótopos radiactivos que se pueden acoplar a los anticuerpos anti-PSMA incluyen, pero no se limitan a, emisores α , β o γ , o emisores β y γ . Dichos isótopos radiactivos incluyen, entre otros, yodo (^{131}I o ^{125}I), itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astatina (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), indio (^{111}In), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), fósforo (^{32}P), rodio (^{188}Rh), azufre (^{35}S), carbono (^{14}C), tritio (^3H), cromo (^{51}Cr), cloro (^{36}Cl), cobalto (^{57}Co o ^{58}Co), hierro (^{59}Fe), selenio (^{75}Se), o galio (^{67}Ge Georgia). Los radioisótopos útiles como agentes terapéuticos incluyen el itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astatina (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi) y rodio (^{188}Rh). Los radioisótopos útiles como marcadores, *por ejemplo*, para su uso en diagnósticos, incluyen yodo (^{131}I o ^{125}I), indio (^{111}In), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), fósforo (^{32}P), carbono (^{14}C) y tritio (^3H), o uno o más de los isótopos terapéuticos enumerados anteriormente.

Los anticuerpos pueden radiomarcarse mediante métodos conocidos, tales como poner en contacto una molécula de anticuerpo, con un agente quelante, para producir de ese modo un anticuerpo conjugado. El anticuerpo conjugado está radiomarcado con un radioisótopo, *por ejemplo*, ^{111}In Indio ^{90}I trio y ^{177}Lu lutecio, para así producir una molécula de anticuerpo marcada.

Como se analizó anteriormente, la molécula de anticuerpo puede conjugarse con un agente terapéutico. Ya se han mencionado los radioisótopos terapéuticamente activos. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenoposido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorrubicina, dihidroxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-dehidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, maitansinoides, *por ejemplo*, maitansinol ver patente núm. 5,208,020), CC-1065 (ver patentes núms. 5,475,092, 5,585,499, 5,846, 545) y análogos u homólogos de estos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitarse a, antimetabolitos (*por ejemplo*, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo decarbazina), agentes alquilantes (*por ejemplo*, mecloretamina, tioepa clorambucil, CC-1065, melfalán, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C, y el platino cisdiclorodiamina (II) (DDP) cisplatino), antraciclina (*por ejemplo*, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (*por ejemplo*, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina y antramicina (AMC)), y agentes anti-mitóticos (*por ejemplo*, vincristina, vinblastina, taxol y maitansinoides).

Terapias de combinación

En el contexto de la presente descripción, por los términos "combinación" o "en combinación con", no se pretende implicar que la terapia o los agentes terapéuticos deban administrarse al mismo tiempo y/o formularse para la administración conjunta (*por ejemplo*, en la misma composición), aunque estos métodos y composiciones están dentro del alcance descrito en la presente. El inmunomodulador y el segundo agente terapéutico pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de, una o más de otras terapias o agentes terapéuticos adicionales. Los agentes en la combinación se pueden administrar en cualquier orden. En general, cada agente se administrará a una dosis y en un esquema de tiempo determinado para ese agente. Además, se apreciará que el agente terapéutico adicional utilizado en esta combinación puede administrarse junto en una composición única o administrarse por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen en niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas modalidades, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

Una combinación puede incluir una formulación del inmunomodulador y el segundo agente terapéutico, con o sin instrucciones para el uso combinado o para productos combinados. Los compuestos combinados pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o diferentes fabricantes. Por lo tanto, las parejas de combinación pueden ser formas de dosificación farmacéutica completamente separadas o composiciones farmacéuticas que también se venden independientemente entre sí. Se pueden proporcionar instrucciones para su uso combinado: (i) antes de su liberación a los médicos (*por ejemplo*, en el caso de un "kit de parte" que comprende el compuesto de la descripción y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o bajo la dirección de un médico) poco antes de la administración; (iii) el propio paciente por un médico o personal médico.

Inmunomoduladores

Las terapias de combinación descritas en la presente descripción pueden incluir un inhibidor de una molécula inhibidora de una molécula de punto de control inmunitario. El término "puntos de control inmunitarios" se refiere a un grupo de moléculas en la superficie celular de las células T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir eficazmente como "frenos" para modular negativamente o inhibir una respuesta inmunitaria antitumoral. La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar mediante inhibición a nivel de ADN, ARN o proteína. En algunos casos, un ácido nucleico inhibitorio (*por ejemplo*, un ARNdc, ARNip o shRNA), puede usarse para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otros casos,

el inhibidor de una señal inhibitoria es un polipéptido *por ejemplo*, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, que se une a la molécula inhibidora.

5 Las moléculas de punto de control inmunitario adecuadas para su uso en combinación con otros agentes de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, muerte programada 1 (PD-1), PD1, PD-L1, PD-L2, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), TIM3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H1, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 o CD270), KIR, A2aR, MHC clase I, MHC clase II, GAL9, adenosina, TGFR (por ejemplo, TGFR beta).

10 Inhibidores de PD-1

El inhibidor de PD-1 se puede elegir entre Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab.

15 De acuerdo con la invención, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab. Los nombres alternativos para Nivolumab incluyen MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 o BMS-936558. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (Número de registro CAS: 946414-94-4). El nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que bloquea específicamente la PD1. El nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD1 se describen en los documentos US 8,008,449 y WO2006/121168.

20 Las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de Nivolumab son las siguientes:

Cadena pesada (SEQ ID NO: 2)

25 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSKRYYADSV
KGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTK
TYTCNVLDHKPSNTKVKDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKNG
LPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
30 KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK

Cadena ligera (SEQ ID NO: 3)

35 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG
SGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40 Aunque no se reivindica como parte de la invención, el nivolumab puede reemplazarse con pembrolizumab. Pembrolizumab (también conocido como Lambrolizumab, MK-3475, MK03475, SCH-900475 o KEYTRUDA®; Merck) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une a PD-1. El pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 humanizados se describen en Hamid, O. y otros (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, los documentos US 8,354,509 y WO2009/114335.

45 Las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de Pembrolizumab son las siguientes:

Cadena pesada (SEQ ID NO: 4)

50 QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGKTK 200
YTCNVLDHKPS NTKVKDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTIISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDSD 400
55 DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK 447

Cadena ligera (SEQ ID NO: 5)

60 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKEVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYLSL STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218'

65 Aunque no se reivindica como parte de la invención, el nivolumab puede reemplazarse con pidilizumab. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une a PD-1. Pidilizumab y otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humanizados se describen en el documento WO2009/101611.

Otros anticuerpos anti-PD-1 incluyen AMP 514 (Amplimmune), entre otros, *por ejemplo*, anticuerpos anti-PD1 descritos en los documentos US 8,609,089, US 2010028330y/o US 20120114649.

5 Otros inhibidores

El inhibidor de PD-L1 se puede elegir entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105. MSB0010718C (también conocido como A09-246-2; Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1 descrito en WO2013/079174. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de MSB0010718C incluyen al menos lo siguiente:

Región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 24 como se describe en el documento WO2013/079174) (SEQ ID NO: 6)

```
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKG
RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARIKLGTVTVDYWGQGLTVTVSS
```

Región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 25 como se describe en el documento WO2013/079174) (SEQ ID NO: 7)

```
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSN
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL
```

Otro inhibidor de PD-L1 es YW243.55. S70 descrito en el documento WO2010/077634. Otro inhibidor de PD-L1 es MDPL3280A (Genentech/Roche), descrito en la patente de EE. UU. 7,943,743 y la publicación de EE. UU. núm. 20120039906.

25 Un ejemplo de un inhibidor de PD-L2 es AMP-224. AMP-224 es un receptor soluble de fusión PD-L2 Fc que bloquea la interacción entre PD1 y B7-H1 (B7-DCIg; Amplimmune; *por ejemplo*, descrito en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342).

Inhibidores ilustrativos de TIM-3

En una modalidad descrita, una combinación descrita en la presente incluye un inhibidor de TIM-3. En algunas modalidades, la combinación se usa para tratar un cáncer, *por ejemplo*, un cáncer descrito en la presente, *por ejemplo*, un tumor sólido o una neoplasia maligna hematológica.

35 Los anticuerpos anti-TIM-3 ilustrativos se describen en las patentes de EE. UU. núm. 8,552,156, WO 2011/155607, EP 2581113 y la publicación de EE. UU. núm. 2014/044728.

Un inhibidor de LAG-3 puede ser el anticuerpo BMS-986016 (también denominado BMS986016; Bristol-Myers Squibb) como se describe en los documentos US 2011/0150892, WO2010/019570 y WO2014/008218.

Los ejemplos de anticuerpos anti-CTLA4 incluyen Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible de Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675,206); e Ipilimumab (anticuerpo contra CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS núm. 477202-00-9).

45 Otras combinaciones genéricas de inhibidores

Una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o con un anticuerpo anti-TIM-3 o fragmento de unión al antígeno de estos, o con ambos. La combinación de anticuerpos citados en la presente descripción puede administrarse por separado, *por ejemplo*, como anticuerpos separados, o unidos, *por ejemplo*, como una molécula de anticuerpo biespecífico o trispecífico para tratar un cáncer, *por ejemplo*, un cáncer como se describe en la presente (*por ejemplo*, un tumor sólido). La eficacia de las combinaciones mencionadas puede probarse en modelos animales conocidos en la técnica. Por ejemplo, los modelos animales para probar el efecto sinérgico de anti-PD-1 y anti-LAG-3 se describen, *por ejemplo*, en Woo y otros (2012) Cancer Res. 72(4):917-27).

55 En otros casos, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se puede administrar en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, 3 y/o 5), en particular una molécula de anticuerpo. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que las moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM), como CEACAM-1 y CEACAM-5, median, al menos en parte, la inhibición de una respuesta inmunitaria antitumoral (*ver por ejemplo*, Markel y otros, J Immunol. 15 de marzo de 2002; 168(6):2803-10; Markel y otros, J Immunol. 1 de noviembre de 2006; 177(9):6062-71; Markel y otros, Inmunología. Febrero de 2009; 126(2):186-200; Markel y otros, Cancer Immunol Immunother. Febrero de 2010; 59(2):215-30; Ortenberg y otros, Mol Cancer Ther. 2012 junio; 11(6):1300-10; Stern y otros, J Immunol. 1 de junio de 2005; 174 (11): 6692-701; Zheng y otros, PLoS One. 2 de septiembre de 2010; 5(9). pii: e12529). Por ejemplo, CEACAM-1 se ha descrito como un ligando heterófilo para TIM-3 y desempeña un papel en la tolerancia y el agotamiento de las células T mediados por TIM-3 (*ver por ejemplo* El documento WO 2014/022332; Huang y otros, (2014) Nature doi: 10.1038/nature13848). En modalidades, se ha demostrado que el bloqueo conjunto de CEACAM-1 y TIM-3 potencia una respuesta inmunitaria antitumoral en modelos de cáncer colorrectal de xenoinjerto (*ver por ejemplo*,

5 *el documento* WO 2014/022332; Huang y otros (2014) *supra*). El bloqueo conjunto de CEACAM-1 y PD-1 reduce la tolerancia de las células T como se describe, *por ejemplo*, en el documento WO 2014/059251. Por lo tanto, los inhibidores de CEACAM pueden usarse con los otros inmunomoduladores descritos en la presente (*por ejemplo*, inhibidores anti-PD-1 y/o anti-TIM-3) para mejorar la respuesta inmunitaria contra un cáncer, *por ejemplo*, un melanoma, un cáncer de pulmón (*por ejemplo*, CPCNP), un cáncer de vejiga, un cáncer de colon, un cáncer de ovario y otros cánceres como se describe en la presente.

10 En consecuencia, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede administrar en combinación con un inhibidor de CEACAM (*por ejemplo*, un inhibidor de CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5, en particular una molécula de anticuerpo. Los ejemplos de anticuerpos anti-CEACAM-1 se describen en los documentos WO 2010/125571, WO 2013/082366 y WO 2014/022332, *por ejemplo*, un anticuerpo monoclonal 34B1, 26H7 y 5F4; o una forma recombinante de estos, como se describe, *por ejemplo*, en los documentos US 2004/0047858, US 7.132.255 y WO 99/052552. Un anticuerpo que se une a CEACAM-5 se describe en, *por ejemplo*, Zheng y otros, PLoS One. 2 de septiembre de 2010; 5 (9). pii: e12529 (DOI: 10: 1371/journal.pone.0021146), y uno que reacciona de forma cruzada con CEACAM-1 y CEACAM-5 se describe, *por*
15 *ejemplo*, en los documentos WO 2013/054331 y US 2014/0271618.

Moduladores coestimuladores

20 Las terapias de combinación descritas en la presente descripción pueden incluir un modulador de un modulador coestimulador, tal como un agonista (*por ejemplo*, un anticuerpo agonista o fragmento de unión al antígeno de este, o fusión soluble) de una molécula de MHC de clase I, una proteína receptora de TNF, una proteína similar a la inmunoglobulina, un receptor de citocina, una integrina, una molécula de señalización de la activación linfocítica (proteínas SLAM), un receptor activador de células NK, BTLA, un receptor de ligando Toll, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM
25 (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8 alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), SLAMZ, BLAME
30 (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a y un ligando que se une específicamente con CD83.

Los ejemplos de agonistas de GITR incluyen, *por ejemplo*, proteínas de fusión a GITR y anticuerpos anti-GITR (*por*
35 *ejemplo*, anticuerpos bivalentes anti-GITR), como una proteína de fusión a GITR descrita en la patente de EE. UU. núm. 6,111,090, patente europea núm.: 0920505B1, patente de Estados Unidos núm.: 8,586,023, publicaciones PCT núms.: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, *por ejemplo*, en la patente de EE. UU. 7,025,962, patente europea núm.: 1947183B1, Patente de Estados Unidos núm.: 7,812,135, Patente de Estados Unidos núm.: 8,388,967, Patente de Estados Unidos núm.: 8,591,886, Patente europea núm.: EP 1866339, publicación PCT núm.: WO 2011/028683, Patente de Estados Unidos núm.: 8,709,424, publicación PCT núm.: WO 2013/039954, publicación
40 internacional núm.: WO2013/039954, publicación de los EE.UU. núm.: US2014/0072566, Publicación Internacional núm.: WO2015/026684, Publicación PCT núm.: WO2005/007190, Publicación PCT núm.: WO 2007/133822, Publicación PCT núm.: WO2005/055808, Publicación PCT núm.: WO 99/40196, Publicación PCT núm.: WO 2001/03720, Publicación PCT núm.: WO99/20758, Patente de Estados Unidos núm.: 6,689,607, Publicación PCT núm.: WO2006/083289, Publicación PCT núm.: WO 2005/115451, Patente de Estados Unidos núm.: 7,618,632, Publicación PCT núm.: WO 2011/051726, publicación internacional núm.: WO2004060319, y publicación internacional núm.: WO2014012479.

Por *ejemplo*, un agonista de GITR se usa en combinación con un inhibidor de PD-1, *por ejemplo*, como se describe en el documento WO2015/026684 o en combinación con un agonista TLR, *por ejemplo*, como se describe en el documento
50 WO2004060319 y la publicación internacional núm.: WO2014012479.

Otras combinaciones

Las terapias de combinación pueden incluir una célula T modificada, *por ejemplo*, en combinación con una inmunoterapia adoptiva con células T mediante el uso de células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) *por ejemplo*, según lo
55 descrito por John LB y otros (2013) Clin. Cancer Res. 19(20): 5636-46).

En otros casos, las terapias de combinación descritas en la presente también pueden incluir una citocina, *por ejemplo*, interleucina-21 o interleucina-2.

60 Los inmunomoduladores ilustrativos que se pueden usar en las terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, *por ejemplo*, afutuzumab (disponible de Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimida (CC4047); y citocinas, *por ejemplo*, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citocinas humanas que incluyen interleucina 1, interleucina 2 e interferón γ , CAS 951209-71-5, disponible de IRX Therapeutics).

65 Dichas terapias de combinación se pueden administrar a un sujeto junto con (*por ejemplo*, antes, simultáneamente o después de) uno o más de: trasplante de médula ósea, terapia ablativa de células T con agentes de quimioterapia como

5 fludarabina, radioterapia de haz externo (XRT), ciclofosfamida y/o anticuerpos como OKT3 o CAMPATH. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 pueden administrarse después de la terapia ablativa de células B, tales como agentes que reaccionan con CD20, *por ejemplo*, Rituxan. Por ejemplo, los sujetos pueden someterse a un tratamiento estándar con dosis altas de quimioterapia seguida de trasplante de células madre de sangre periférica. En otros casos, después del trasplante, los sujetos reciben las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 pueden administrarse antes o después de la cirugía.

10 Otro ejemplo de una terapia combinada adicional incluye la descabazina para el tratamiento del melanoma. Sin limitarse a la teoría, se cree que el uso combinado de bloqueo de PD-1 y quimioterapia se ve facilitado por la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, lo que puede dar lugar a un aumento de los niveles de antígeno tumoral en la vía de presentación de antígenos. Otras terapias de combinación que pueden producir sinergia con el bloqueo de PD-1 a través de la muerte celular son la radiación, la cirugía y la privación de hormonas. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el huésped. Los inhibidores de la angiogénesis también se pueden combinar con el bloqueo de PD-1. La inhibición de la angiogénesis conduce a la muerte de las células tumorales que puede introducir el antígeno tumoral en las vías de presentación de antígenos del huésped.

15 Las terapias combinadas también se pueden usar en combinación con anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos pueden usarse para atacar dos antígenos separados. Por ejemplo, se han utilizado anticuerpos biespecíficos anti-receptor Fc/ anti- antígeno tumoral (*por ejemplo*, Her-2/neu) para dirigir los macrófagos a los sitios tumorales. Este direccionamiento puede activar más eficazmente las respuestas específicas al tumor. El brazo de las células T de estas respuestas aumentaría mediante el uso del bloqueo de PD-1. Alternativamente, el antígeno puede administrarse directamente a las DC mediante el uso de anticuerpos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y un marcador de la superficie celular específico de células dendríticas.

20 Los tumores evaden la vigilancia inmunitaria del huésped mediante una gran variedad de mecanismos. Muchos de estos mecanismos pueden ser superados por la inactivación de proteínas que son expresadas por los tumores y que son inmunosupresoras. Estas incluyen, entre otras, TGF-beta (Kehrl, J. y otros (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. y O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200) y el ligando Fas (Hahne, M. y otros (1996) Science 274: 1363-1365). Los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos para cada una de estas entidades pueden usarse en combinación con anti-PD-1 para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunitarias tumorales por parte del huésped.

25 Otros anticuerpos que pueden usarse para activar la respuesta inmunitaria del huésped pueden usarse en combinación con las terapias de combinación descritas en la presente descripción. Estos incluyen moléculas en la superficie de las células dendríticas que activan la función de las DC y la presentación de antígenos. Los anticuerpos anti-CD40 pueden sustituir eficazmente la actividad de células T cooperadoras (Ridge, J. y otros (1998) Nature 393: 474-478) y se pueden usar junto con los anticuerpos para PD-1 (Ito, N. y otros (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). Los anticuerpos contra moléculas coestimuladoras de células T como CTLA-4 (*por ejemplo*, patente núm. 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. y otros (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. y otros (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997) e ICOS (Hutloff, A. y otros (1999) Nature 397: 262-266) también pueden proporcionar mayores niveles de activación de células T.

30 El bloqueo de PD-1 se puede combinar con otras formas de inmunoterapia como el tratamiento con citocinas (*por ejemplo*, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), o terapia con anticuerpos biespecíficos, que proporciona una mejor presentación de los antígenos tumorales (*ver por ejemplo*, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak (1994) Structure 2: 1121-1123).

35 Las terapias de combinación se pueden combinar además con un agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluidas proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes (He y otros (2004) J. Immunol. 173: 4919-28). Los ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF.

40 El bloqueo de PD-1 se puede combinar con un protocolo de vacunación. Se han ideado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (*ver* Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; *ver* además Restifo, N. y Sznol, M., Cancer Vaccines, Cap. 61, págs. 3023-3043 en DeVita, V. y otros (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Quinta edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna mediante el uso de células tumorales autólogas o alogénicas. Se ha demostrado que estas vacunas celulares son más eficaces cuando las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. Se ha demostrado que GM-CSF es un potente activador de la presentación de antígenos para la vacunación tumoral (Dranoff y otros (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 3539-43).

45 El bloqueo de PD-1 se puede usar junto con una colección de proteínas recombinantes y/o péptidos expresados en un tumor para generar una respuesta inmunitaria a estas proteínas. Normalmente, el sistema inmunitario reconoce a estas proteínas como antígenos propios y, por lo tanto, existe tolerancia hacia ellas. El antígeno tumoral también puede incluir

la proteína telomerasa, que se requiere para la síntesis de los telómeros de los cromosomas y que se expresa en más del 85 % de los cánceres humanos y solo en un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N y otros (1994) Science 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos pueden ser protegidos del ataque inmunitario por varios medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" expresados en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia de proteínas o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, bcr-abl en el cromosoma Filadelfia), o idiотipo de tumores de células B.

Otras vacunas tumorales pueden incluir las proteínas de virus implicados en cánceres humanos como los virus del papiloma humano (VPH), los virus de la hepatitis (VHB y VHC) y el virus del sarcoma de herpes de Kaposi (KHSV). Otra forma de antígeno específico de tumores que se puede usar junto con el bloqueo de PD-1 son las proteínas de choque térmico (HSP) purificadas y aisladas del propio tejido tumoral. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estos HSP son altamente eficientes en el suministro a las células presentadoras de antígeno para inducir la inmunidad tumoral (Suot, R y Srivastava, P (1995) Science 269: 1585-1588; Tamura, Y. y otros (1997) Science 278: 117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células presentadoras de antígeno que se pueden utilizar para preparar respuestas específicas de antígenos. Las DC pueden ser producidas *ex vivo* y cargadas con varios antígenos proteicos y peptídicos, así como extractos de células tumorales (Nestle, F. y otros (1998) Nature Medicine 4: 328-332). Las DC también pueden transducirse por medios genéticos para expresar también estos antígenos tumorales. Las DC también se han fusionado directamente a las células tumorales para fines de inmunización (Kugler, A. y otros (2000) Nature Medicine 6: 332-336). Como método de vacunación, la inmunización con DC puede combinarse eficazmente con el bloqueo de PD-1 para activar respuestas antitumorales más potentes.

Segundos agentes terapéuticos

Los segundos agentes adecuados para las combinaciones genéricas descritas en la presente se encuentran en la Tabla 1 e incluyen: 1) un inhibidor del receptor de EGF; 2) un inhibidor de c-MET; 3) un inhibidor de ALK; 4) un inhibidor de CDK4/6; 5) un inhibidor de PI3K; 6) un inhibidor de BRAF; 7) una célula T CAR (*por ejemplo*, una célula T CAR dirigida a CD 19); 8) un inhibidor del receptor de FGF; 9) un inhibidor de MEK, o 10) un inhibidor de BCR-ABL).

Entre estos, el inhibidor de c-Met definido en las reivindicaciones es el segundo agente a utilizar en la invención.

Tabla 1

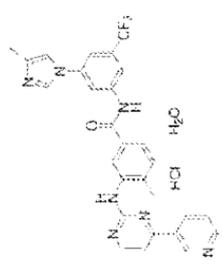
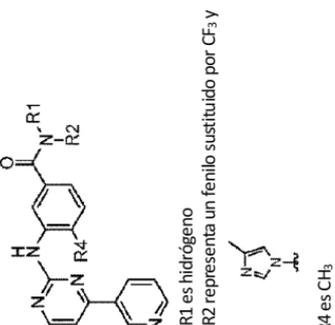
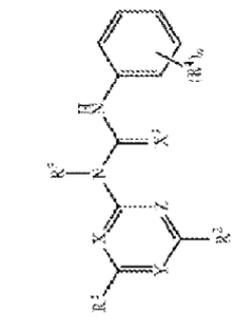
Nombre de la estructura	Nombre	Estructura del compuesto	Publicaciones de patente	Indicaciones/ usos ilustrativos	Estructura genérica
AMN107	Nilotinib HCl monohidrato Tasigna		<p>WO2004/005281 US 7,169,791 (Ver, por ejemplo, Ejemplo 92 del documento WO2004/005281; y Fórmula (I), reivindicación 1 y reivindicación 8 del documento US 7,169,791).</p>	<p>Terapia para leucemia linfocítica Fármacos antiparkinsonianos Terapia para el cáncer neurológico Terapia para melanoma Terapia para cáncer digestivo/gastrointestinal Terapia para cáncer colorrectal Terapia para leucemia mieloide Terapia para cáncer de cabeza y cuello Tratamiento de hipertensión pulmonar</p>	 <p>R1 es hidrógeno R2 representa un fenilo sustituido por CF₃ y R4 es CH₃</p>
EGJ398			<p>US 8,552,002 (Ver, por ejemplo, el ejemplo 145, col 171 del documento US 8,552,002; p. ej., incluido en la fórmula (I) que se encuentra en la col 6. X es CR², en donde R² es H Y es N Z es N X¹ es O R¹ es un resto orgánico sustituido y unido mediante un enlazador (L1); -L1, en donde el resto orgánico es un grupo cíclico (específicamente fenilo) sustituido por 4-etilpiperazilo y -L1- es NR³ en donde R³ es H R² es un resto orgánico, específicamente H R³ es un resto orgánico, específicamente alifático menor, p. ej., metilo n es 4 R⁴ es específicamente cloro, cloro, metoxi o metoxi).</p>	<p>Terapia para cáncer digestivo/gastrointestinal Terapia para cáncer hematológico Terapia para tumores sólidos</p>	

Tabla 1

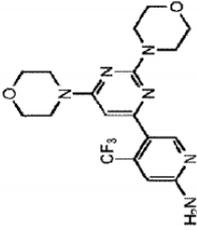
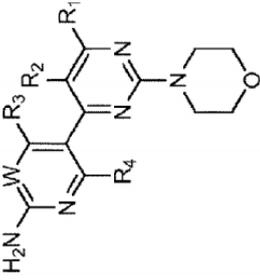
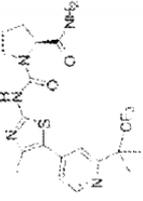
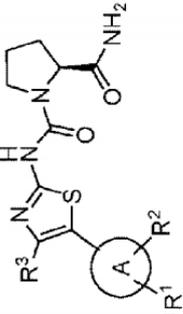
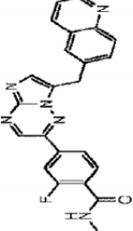
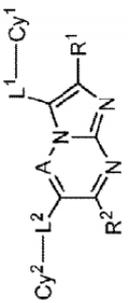
Nombre de la estructura	Nombre	Estructura del compuesto	Publicaciones de patente	Indicaciones/ usos ilustrativos	Estructura genérica
BMK120	Buparitisib		<p>WO2007/084786</p> <p>Nombre químico : 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina</p> <p>(ver, p. ej., WO2007/084786 (en las páginas 21-22), Compuesto de fórmula (I), en donde W es CFw y Rw es hidrógeno</p> <p>R1 es heterocidilo no sustituido</p> <p>R2 es hidrógeno</p> <p>R3 es alquilo sustituido</p> <p>R4 es hidrógeno</p> <p>Compuesto específico: Ejemplo 10 (en el párrafo [0389], en la página 140) Preparación del compuesto específico: Ejemplo 10).</p>	<p>Terapia para cáncer de próstata</p> <p>Terapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas</p> <p>Terapia para cáncer endocrino, ovario, terapia para melanoma, terapia para cáncer de vejiga, fármacos oncolíticos</p> <p>Terapia para cáncer de mama, Terapia para cáncer del sistema reproductor femenino</p> <p>Terapia para cáncer digestivo/gastrointestinal</p> <p>Terapia para cáncer colorrectal</p> <p>Terapia para glioblastoma multiforme</p> <p>Terapia para tumores sólidos</p> <p>Terapia para linfoma no Hodgkin</p> <p>Terapia para trastornos hematológicos</p> <p>Terapia para cáncer de cabeza y cuello</p>	
BYL719			<p>WO 2010/029082;</p> <p>Nombre químico: ácido (S)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico 2-amida 1-((4-metil-5-(2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il)hiazol-2-il)amida)</p> <p>(ver, p. ej., en el documento WO2010/029082;</p> <p>* Compuesto específico: Ejemplo 15 en la página 55</p> <p>* Preparación del compuesto específico: Ejemplo 15 en las páginas 55-56</p> <p>Género descrito (ver p. ej., la reivindicación 1 en las páginas 138-139);</p> <p>Compuesto de fórmula I, en donde</p> <p>A es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, 1H-benzol(d)imidazolilo;</p> <p>R¹ es sustituye con C₁-C₇ alquilo, en donde dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de uno o más, preferentemente de uno a nueve de los siguientes deuterio, flúor, o uno o dos de los siguientes restos C₃-C₅ cicloalquilo</p> <p>R² es hidrógeno</p> <p>R³ es metilo).</p>	<p>Terapia para cáncer gástrico</p> <p>Terapia para cáncer de mama</p> <p>Terapia para cáncer pancreático</p> <p>Terapia para cáncer digestivo/gastrointestinal</p> <p>Terapia para tumores sólidos</p> <p>Terapia para cáncer de cabeza y cuello</p>	
CTL019	Tisagenlecleucel	<p>CART-19</p>	<p>WO2012/079000</p> <p>(ver, p. ej., página 58, 65, SEQ.ID NO: 12 es CAR completa, y SEQ.ID NO: 14 es CD19 scfv).</p>	<p>Terapia para leucemia linfocítica</p> <p>Terapia para linfoma no Hodgkin</p>	
INC280			<p>EP2099447;</p> <p>US7,767,675</p> <p>(ver, p. ej., para un genérico en la reivindicación 1 del documento EP2099447;</p> <p>Las especies en la reivindicación 53 del documento EP2099447, y la reivindicación 4 de la patente de Estados Unidos 7,767,675).</p>	<p>Terapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas</p> <p>Terapia para glioblastoma multiforme</p> <p>Terapia para cáncer renal</p> <p>Terapia para tumores sólidos</p> <p>Terapia para cáncer de hígado</p>	

Tabla 1

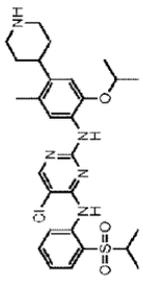
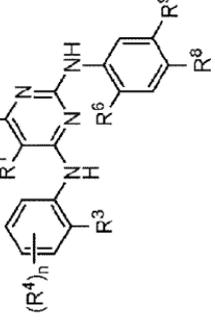
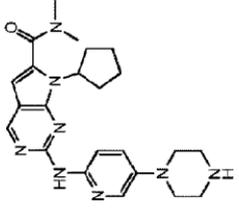
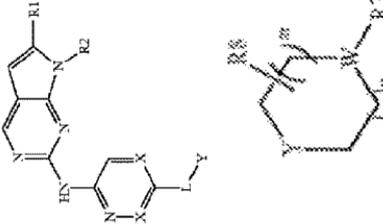
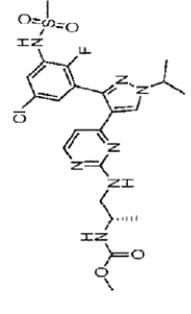
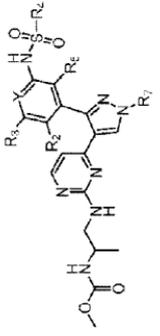
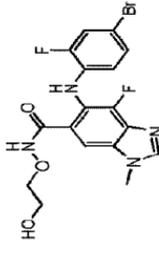
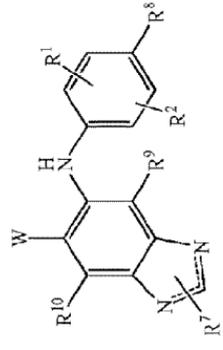
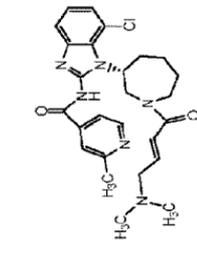
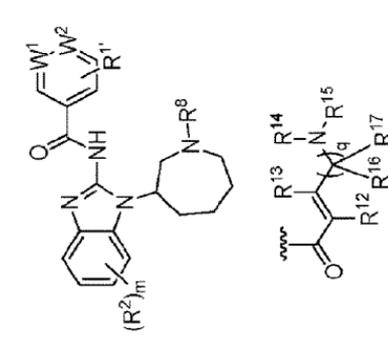
Nombre de la estructura	Nombre	Estructura del compuesto	Publicaciones de patente	Indicaciones/ usos ilustrativos	Estructura genérica
LDK378	Zykadia		<p>WO2008/073687; US 8,039,479 (Ver, por ejemplo, el ejemplo 7, compuesto 66 del documento WO2008/073687; US 8,039,479; género en la reivindicación 1; especie en la reivindicación 5 Subgénero Fórmula (2) R¹ es halo; R² es H; R³ es SO₂, R¹² y R²² es C₁₋₆ alquilo; R⁴ es H; R⁶ es isopropoxi; y uno de R⁵ y R⁸ es (CR²)_n y en donde q es 0, Y es piperidinilo y el otro es C₁₋₆ alquilo).</p>	<p>Terapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas Terapia para tumores sólidos</p>	
LEE011			<p>US 8,415,355 US 8,685,980 (Ver, por ejemplo, el ejemplo 74, col 66 del documento US 8,415,355; Descrito genéricamente por la Fórmula (I) que se encuentra en la col 3-4 de US 8,415,355; X es CR9, en donde R9 es H R1 es CONR5R6, en donde R5 y R6 son ambos C₁₋₆ alquilo, específicamente metilo R2 es C₃₋₁₄ cicloalquilo, específicamente ciclopentilo L es un enlace Y es parte del grupo descrito, en donde Y es N, cero R8 están presentes, W es N, m y n ambos son 1, y R3 es H). Ver además el documento US 8,685,980.</p>	<p>Terapia para linfoma Terapia para cáncer neurológico Terapia para melanoma Terapia para cáncer de mama Terapia para tumores sólidos</p>	
LGX818	Encorafenib		<p>WO2011/025927; US 8,501,758 (Ver, por ejemplo, la estructura del compuesto, ver la pág. 59 (Ejemplo 6/compuesto 9) del documento wo2011025927; Ver la col 45 en el documento US 8,501,758 R₂ es H; R₃ es halo (cloro) R₄ es R₆ y R₉ es C₁₋₆ alquilo (metilo) R₅ es halo (fluro) R₇ es C₁₋₄alquilo (isopropilo); Y es CR₆ Y R₆ es H WO2011/025927; estructura genérica en p. 6 y estructura en p. 59)</p>	<p>Terapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas Terapia para melanoma Terapia para cáncer colorrectal</p>	

Tabla 1

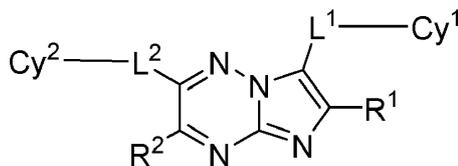
Nombre de la estructura	Nombre	Estructura del compuesto	Publicaciones de patente	Indicaciones/ usos ilustrativos	Estructura genérica
MEK162	Bimimetinib		<p>WO03/077914 (Ver, por ejemplo, la estructura genérica, ver las páginas 8-10 del documento WO03/077914; Estructura específica: ver la página 70 (Ejemplo 18/compuesto 29II) del documento WO03/C77914; R¹ es halógeno; R² es hidrógeno R³ es C₁₋₁₀ alquilo sustituido con OR y R⁴ es hidrógeno R⁵ es hidrógeno, R⁶ es C₁₋₁₀ alquilo R⁷ es C₁₋₁₀ alquilo R⁸ es Br, R⁹ es halógeno R¹⁰ es hidrógeno; W es -C(O)NR¹¹OR¹²).</p>	<p>Terapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas Trastornos genéticos de múltiples sistemas, tratamiento de Terapia para melanoma Terapia para cáncer de ovario Terapia para cáncer digestivo/gastrointestinal Tratamiento de artritis reumatoide Terapia de cáncer colorrectal</p>	
EGF816			<p>WO2013/184757 (Ver, por ejemplo, el Ejemplo 5, descrito genéricamente por la fórmula (5); ver las reivindicaciones 7, 10, 11 y 12. * W¹ es CR¹; * W² es N; * R¹ es metilo y R² es hidrógeno; * R³ es cloro; m=1 * R⁴ es la subestructura (h), q = 1 * R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno * R¹¹ y R¹² son metilo).</p>	<p>Terapia para cáncer Terapia para tumores sólidos</p>	

Terapias de combinación ilustrativas

La invención se refiere a una combinación del anticuerpo anti-PD-1 Nivolumab y un inhibidor de c-MET como se expone a continuación y en las reivindicaciones. La combinación de la invención se usa para tratar el cáncer, que puede tener una mutación de c-MET (*por ejemplo*, una mutación de c-MET o una amplificación de c-MET).

En una modalidad, el inhibidor de c-MET es INC280, cuya estructura se proporciona en la Tabla uno, y como se describe en los documentos EP2099447 y US7,767,675. En ciertas modalidades, INC280 se administra a una dosis oral de aproximadamente 100 a 1000 mg, *por ejemplo*, aproximadamente 200 mg a 900 mg, aproximadamente 300 mg a 800 mg, o aproximadamente 400 mg a 700 mg, *por ejemplo*, aproximadamente 400 mg, 500 mg o 600 mg. El esquema de dosificación puede variar *por ejemplo*, de días alternos a una frecuencia diaria, dos o tres veces al día. En una modalidad, INC280 se administra a una dosis oral de aproximadamente 400 a 600 mg dos veces al día.

Los compuestos relacionados con INC280 pueden usarse en su lugar como inhibidores de c-Met; tienen la siguiente estructura:



en donde:

- L^1 es $(CR^4R^5)_m$, en donde R^4 y R^5 son independientemente H y m es 1;
 Cy^1 es heteroarilo;
 R^1 es H;
 R^2 es H;
 L^2 es $(CR^7R^8)_r$, en donde r es 0; y
 Cy^2 es arilo sustituido con 2 $W'-X'-Y'-Z'$;
 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, halo, OH, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, CN y NO_2 ;
o R^7 y R^8 junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, CN y NO_2 ;
 W' está independientemente ausente o se selecciona independientemente de C_{1-6} alqueno, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, O, S, NR^h , CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2 , $SONR^h$ y NR^hCONR^i , en donde cada uno de C_{1-6} alqueno, C_{2-6} alqueno y C_{2-6} alquino está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OH, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino y C_{2-8} dialquilamino;
 X' está independientemente ausente o se selecciona independientemente de C_{1-6} alqueno, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, arileno, cicloalquilo, heteroarileno y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los C_{1-6} alqueno, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, arileno, cicloalquilo, heteroarileno y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-8} alcoxialquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{2-8} alcoxialcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^hR^i$, amino, C_{1-6} alquilamino y C_{2-8} dialquilamino;
 Y' está independientemente ausente o se selecciona independientemente de C_{1-6} alqueno, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, O, S, NR^h , CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2 , $SONR^h$ y NR^hCONR^i , en donde cada uno de C_{1-6} alqueno, C_{2-6} alqueno y C_{2-6} alquino está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OH, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino y C_{2-8} dialquilamino;
 Z' se selecciona independientemente de H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;
en donde dos $W'-X'-Y'-Z'$ adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo de cicloalquilo condensado de 4-20 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado de 4-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NFC^3C(O)R^{b3}$, $NFC^3C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$, $NFC^3C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;
 R^{a2} y R^{a3} se seleccionan independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en

donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

5 R^{b2} y R^{b3} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

10 R^{c2} y R^{d2} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheteroarilo, biarilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilarilo y biheteroarilo, en donde dicho C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheteroarilo, biarilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilarilo, y biheteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxialquilo, cianoalquilo, arilo, heteroarilo, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alcoxialquilo y alcoxialcoxi;

20 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxialquilo, cianoalquilo, arilo, heteroarilo, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alcoxialquilo y alcoxialcoxi;

25 R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

30 o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

35 R^{e2} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, (C₁₋₆ alcoxi)-C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo;

R^{f2} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^g es H, CN y NO₂;

R^h y Rⁱ se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₆ alquilo;

40 Rⁱ es H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

INC280 en sí tiene la siguiente estructura:



50

En otros términos, INC280 es 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Combinaciones farmacéuticas

55

El término "combinación farmacéutica" como se usa en la presente descripción se refiere a un producto obtenido al mezclar o combinar en una combinación no fija los ingredientes activos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, por separado o juntos.

60

El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos se administran por separado o juntos, independientemente al mismo tiempo o por separado en intervalos de tiempo, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces del ingrediente activo en el sujeto que lo necesita. Lo último también se aplica a las terapias de cóctel, *por ejemplo*, la administración de tres o más ingredientes activos.

El término "terapéuticamente eficaz en conjunto" significa que los compuestos muestran interacción sinérgica cuando se administran por separado o juntos, independientemente al mismo tiempo o por separado en intervalos de tiempo, para tratar a un sujeto que lo necesita, como un animal de sangre caliente, en particular un ser humano.

5 Las combinaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden usarse para tratar cánceres que incluyen, pero sin limitación, linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

10 Dichas combinaciones pueden administrarse aparte o además especialmente para la terapia contra el cáncer en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica o en combinación de estos. La terapia a largo plazo es igualmente posible ya que es una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva.

15 El término "activo en conjunto (terapéuticamente)" puede significar que los compuestos pueden administrarse por separado o de forma secuencial (de manera escalonada de forma crónica, especialmente de una manera específica de la secuencia) en dichos intervalos de tiempo que preferentemente, en el animal de sangre caliente que se va a tratar, especialmente el ser humano, y todavía muestran una interacción (preferentemente sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). Un efecto terapéutico conjunto puede, *entre otros*, determinarse mediante el seguimiento de los niveles en sangre, lo que muestra que ambos compuestos están presentes en la sangre del ser humano que se va a tratar al menos durante ciertos intervalos de tiempo, pero esto no excluye el caso en el que los compuestos son activos conjuntamente aunque no estén presentes en sangre al mismo tiempo.

25 Las combinaciones farmacéuticas también pueden describirse en forma de un "kit de partes" para la administración combinada. La combinación puede referirse a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada donde los ingredientes terapéuticos activos pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado en intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que las parejas de combinación muestren un efecto cooperativo (=conjunto). Las formulaciones independientes o las partes de la formulación, producto o composición, pueden administrarse después, *por ejemplo*, de manera simultánea o cronológicamente escalonada, o sea, en puntos de tiempo diferentes y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. En las terapias de combinación de la descripción, los compuestos útiles de acuerdo con la descripción pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Además, las parejas de combinación pueden reunirse en una terapia combinada: (i) antes de la liberación del producto combinado a los médicos; (ii) por el propio médico (o bajo la dirección de un médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, *por ejemplo* durante la administración secuencial del compuesto de la descripción y el otro agente terapéutico. En una modalidad, el efecto de la combinación es sinérgico.

40 La dosificación con eficacia terapéutica de la combinación de la descripción, o composición farmacéutica, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la afección individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando, y se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar. Además, los ensayos *in vitro* o *in vivo* pueden emplearse, opcionalmente, para ayudar a identificar los intervalos óptimos de dosificación. La dosis precisa que se emplea también puede depender de la vía de administración, y la gravedad de la afección que se trata y debe decidirse de acuerdo con el juicio del médico y las circunstancias de cada sujeto considerando, *por ejemplo*, estudios clínicos publicados.

45 Composiciones farmacéuticas y kits

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen los ingredientes terapéuticamente activos de la descripción formulada junto con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

55 Como se usa en la presente descripción, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de todos los disolventes, medios de dispersión, agentes isotónicos o que retardan la absorción, y similares que sean fisiológicamente compatibles. El portador puede ser adecuado para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, rectal, espinal o epidérmica (*por ejemplo*, por inyección o infusión).

60 Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como sales por adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos halógenos, como el ácido clorhídrico. Los ácidos orgánicos adecuados son, *por ejemplo*, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fumárico o ácido metanosulfónico. Para fines de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando corresponda en forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto se prefieren. En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluidas las sales que pueden usarse como intermediarios, por ejemplo en la purificación o

identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres en lo que antecede y en lo sucesivo debe entenderse que se refiere también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente. Las sales de los compuestos descritos en la presente son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables; Los contraiones adecuados que forman sales farmacéuticamente aceptables se conocen en el campo.

Las composiciones de esta invención pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (*por ejemplo*, soluciones inyectables y para infusión), dispersiones o suspensiones, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo pretendido de administración y aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en la forma de soluciones inyectables o para infusión. El modo preferido de administración es parenteral (*por ejemplo*, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En una modalidad preferida, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En otra modalidad preferida, el anticuerpo se administra por inyección intramuscular o subcutánea.

La composición farmacéutica se puede preparar con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede ser, por ejemplo, cualquier excipiente farmacéutico adecuado. El portador incluye todos y cada uno de los aglutinantes, rellenos, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares, y combinaciones de estos, como conocerán los expertos en la técnica (*ver*, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289- 1329; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra Ed. Pharmaceutical Press 2011; y versiones posteriores de estos). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

De acuerdo con la presente descripción, las parejas de combinación se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo en formas de dosificación unitarias separadas. Las dos parejas terapéuticas pueden prepararse de una manera conocida per se y son adecuados para la administración enteral, tal como la administración oral o rectal, tópica y parenteral al sujeto que lo necesite, incluido un animal de sangre caliente, en particular un ser humano. Las composiciones farmacéuticas adecuadas contienen, *por ejemplo*, de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99.9 % de ingrediente activo.

La composición farmacéutica puede procesarse para preparar una forma de dosificación final: una tableta o una cápsula. Esto se puede lograr comprimiendo la mezcla final de la combinación, opcionalmente junto con uno o más excipientes. La compresión se puede lograr, por ejemplo, con una prensa rotatoria de tabletas. Se pueden preparar tabletas de diferentes formas (redonda, ovalada u otra forma adecuada). Las tabletas pueden ser recubiertas o no recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Si no se indica lo contrario, estos se preparan de una manera conocida per se, *por ejemplo* mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico, o excipiente basado en celulosa, o como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de oliva, parafina líquida o aceite de maní.

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" como se usa en la presente se refiere a modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, usualmente por inyección, e incluye, sin limitarse a, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intrasternal e infusión.

Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de anticuerpos. Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto activo (*es decir*, el anticuerpo o porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por la esterilización con filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un portador estéril que contiene un medio de dispersión básico y otros ingredientes requeridos a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución estéril de este previamente filtrada. La fluidez adecuada de una solución puede mantenerse, por ejemplo, con el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y con el uso de surfactantes. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede producirse por la inclusión en la composición de un agente que retarda la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Las moléculas de anticuerpos pueden administrarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la vía/modo de administración preferido es la inyección o infusión intravenosa. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpos pueden administrarse por infusión intravenosa a una tasa de menos de 10

mg/min; preferentemente menor o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², preferentemente de aproximadamente 5 a 50 mg/m², aproximadamente 7 a 25 mg/m² y con mayor preferencia, aproximadamente 10 mg/m². Como se apreciará por el experto, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En ciertas modalidades, el compuesto activo puede prepararse con un portador que protegerá el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos los implantes, parches transdérmicos y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tal como acetato de etilenvinilo, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos para los expertos en la técnica. *Ver, por ejemplo*, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

En ciertos casos, la molécula de anticuerpo puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) pueden incluirse además en una cápsula de gelatina de capa dura o blanda, comprimirse en tabletas, o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Para administrar un compuesto de la invención mediante una administración distinta a la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse con dispositivos médicos conocidos en la técnica.

Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (*por ejemplo*, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, un único bolo puede administrarse, varias dosis divididas pueden administrarse en el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias de los sujetos que se tratan; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y directamente dependiente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que debe alcanzarse, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de componer tales compuestos activos para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

El término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto en cuestión que puede provocar una respuesta biológica o médica de una célula, tejido, órgano, sistema, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico, u otro clínico. La dosificación eficaz de cada uno de los agentes en las parejas de combinación que se emplean en las combinaciones en la presente descripción puede variar en dependencia del compuesto o composición farmacéutica particular empleados, el modo de administración, la afección que se trata, la gravedad de la afección que se trata. Un médico, un clínico o un veterinario con experiencia en la materia pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. La precisión óptima para lograr la concentración del fármaco dentro del rango que produce eficacia requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de fármacos de la combinación para los sitios objetivo. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de un fármaco.

Una "cantidad con eficacia terapéutica" se refiere a una cantidad eficaz, en dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad con eficacia terapéutica del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo, y peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o porción de anticuerpo para inducir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad con eficacia terapéutica también es una en la que cualquiera de los efectos tóxicos o perjudiciales del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo se sopesa por los efectos beneficiosos terapéuticamente. Una "dosificación con eficacia terapéutica" inhibe preferentemente un parámetro medible, *por ejemplo*, la velocidad de crecimiento tumoral en al menos aproximadamente 20 %, con mayor preferencia en al menos aproximadamente 40 %, aún con mayor preferencia en al menos aproximadamente 60 % y aún con mayor preferencia en al menos aproximadamente 80 % con respecto a los sujetos no tratados. La capacidad de un compuesto para inhibir un parámetro medible, *por ejemplo*, el cáncer, puede evaluarse en un sistema de modelo animal predictivo de la eficacia en tumores humanos. Alternativamente, esta propiedad de una composición puede evaluarse examinando la capacidad del compuesto para inhibir, tal inhibición in vitro mediante ensayos conocidos por el experto.

Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico conveniente. Típicamente, dado que una dosis profiláctica se usa en los sujetos antes o en una fase más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad con eficacia terapéutica.

Los métodos para administrar las moléculas de anticuerpos son conocidos en la técnica y se describen a continuación. Las dosis adecuadas de las moléculas usadas dependerán de la edad y el peso del sujeto y el fármaco utilizado en particular. Un experto en la materia puede determinar las dosis y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-PD-1. En ciertas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra por inyección (*por ejemplo*, por vía

subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El esquema de dosificación puede variar de *por ejemplo*, una vez por semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas.

5 Un intervalo ilustrativo, no-limitante para una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una molécula de anticuerpo es 0.1-30 mg/kg, con mayor preferencia 1-25 mg/kg. Un experto en la materia puede determinar las dosis y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-PD-1. La molécula de anticuerpo puede administrarse por infusión intravenosa a una tasa de menos de 10 mg/min, preferentemente menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², preferentemente de aproximadamente 5 a 50 mg/m², de aproximadamente 7 a 25 mg/m², y con mayor preferencia, aproximadamente 10 mg/m². Es de señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de dosificación expuestos en la presente descripción son únicamente ilustrativos y no se destinan a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada.

15 Las moléculas de anticuerpos pueden usarse solas o conjugarse con un segundo agente, *por ejemplo*, un fármaco citotóxico, radioisótopo o una proteína, *por ejemplo*, una toxina proteica o una proteína viral. Este método incluye: administrar la molécula de anticuerpo sola o conjugada a un fármaco citotóxico, a un sujeto que requiere tal tratamiento. Las moléculas de anticuerpos se pueden usar para administrar una variedad de agentes terapéuticos, *por ejemplo*, un resto citotóxico, *por ejemplo*, un fármaco terapéutico, un radioisótopo, moléculas de origen vegetal, fúngico o bacteriano, o proteínas biológicas (*por ejemplo*, toxinas proteicas) o partículas (*por ejemplo*, partículas virales recombinantes, *por ejemplo*, a través de una proteína de cubierta viral), o mezclas de estos.

25 También dentro del alcance de la descripción hay un kit que incluye los ingredientes para una terapia de combinación descrita en la presente. El kit puede incluir uno o más elementos que incluyen: instrucciones de uso; otros reactivos *por ejemplo*, un marcador, un agente terapéutico o un agente útil para quelar, o de otro modo acoplar, un anticuerpo a un marcador o agente terapéutico, o una composición radioprotectora; dispositivos u otros materiales para preparar el anticuerpo para la administración; portadores farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

30 Usos de las terapias de combinación

Las terapias de combinación descritas en la presente tienen utilidades terapéuticas y profilácticas *in vitro e in vivo*. Por ejemplo, estas moléculas pueden administrarse a células en cultivo, *in vitro* o *ex vivo* o a un sujeto, *por ejemplo*, un sujeto humano, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, como el cáncer.

40 Como se usa en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo (por ejemplo, un cáncer), o la mejoría de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas discernibles) de un trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, que resulta de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como las terapias de combinación descritas en la presente). En modalidades específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la mejoría de al menos un parámetro físico medible de un trastorno proliferativo (por ejemplo, un cáncer), tal como el crecimiento de un tumor, no necesariamente discernible por el sujeto, por ejemplo, un paciente. En otras modalidades, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la inhibición de la progresión de un trastorno proliferativo, ya sea físicamente, por ejemplo, por la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, por la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras modalidades, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la reducción o estabilización del tamaño del tumor o conteo de células cancerosas.

50 Mejorar el trastorno incluye uno o más de: ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta), para prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno. Además, esos términos se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente, y también a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (*por ejemplo* estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (*por ejemplo* estabilización de un parámetro físico), o ambos.

60 El término "tratamiento" comprende, por ejemplo, la administración terapéutica de una o más terapias de combinación descritas en la presente descripción a un sujeto, por ejemplo, un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, que necesita dicho tratamiento. En una modalidad, el tratamiento tiene como objetivo curar la enfermedad o tener un efecto sobre la regresión de la enfermedad o sobre el retraso de la progresión de una enfermedad.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos.

65 Preferentemente, el sujeto es un ser humano. El término "animales no humanos" incluye mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos. En una modalidad, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto que lo necesita" se refiere a un animal de sangre caliente, en particular a un ser humano que se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la

calidad de vida debido al tratamiento. El sujeto puede estar inmunodeprimido, *por ejemplo*, el sujeto está siendo sometido o ha sido sometido a una quimioterapia o radioterapia. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está inmunodeprimido, o tiene riesgo de estarlo, como resultado de una infección. Los métodos y composiciones descritos en la presente son adecuados para tratar pacientes humanos que tienen un trastorno que puede tratarse aumentando la respuesta inmunitaria mediada por células T. Por ejemplo, los métodos y composiciones descritos en la presente pueden potenciar una serie de actividades inmunitarias. En una modalidad, el sujeto tiene mayor número o actividad de linfocitos T infiltrantes de tumores (TIL). En otro aspecto, el sujeto tiene mayor expresión o actividad de interferón-gamma (IFN- γ). En otra modalidad más, el sujeto ha disminuido la expresión o actividad de PD-L1.

Por consiguiente, en un aspecto, la descripción proporciona un método para modificar una respuesta inmunitaria en un sujeto que comprende administrar al sujeto la molécula de anticuerpo descrita en la presente, de modo que se modifica la respuesta inmunitaria en el sujeto. La respuesta inmunitaria puede ser mejorada, estimulada o regulada positivamente. Por ejemplo, el anticuerpo puede mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto mediante el bloqueo de un inhibidor de punto de control (*por ejemplo*, PD-1, PD-L1, LAG-3 o TIM-3).

Cáncer

Como se describió anteriormente, la descripción se centra en el tratamiento del cáncer usando combinaciones de un inmunomodulador, tal como un anticuerpo contra PD-1, y un segundo agente seleccionado de la Tabla 1, tal como un inhibidor de c-Met como se define en las reivindicaciones.

El bloqueo de inhibidores de puntos de control, *por ejemplo*, PD-1, puede mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas en un sujeto. El ligando para PD-1, PD-L1, no se expresa en células humanas normales, pero es abundante en una variedad de cánceres humanos (Dong y otros (2002) Nat Med 8: 787-9). La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede conducir a una reducción en el número de linfocitos infiltrantes del tumor, disminución en la proliferación mediada por el receptor de células T y/o escape de la vigilancia inmunológica de las células cancerosas (Dong y otros (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank y otros (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi y otros (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100).

Como se usa en la presente descripción, el término "cáncer" pretende incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados de manera maligna, independientemente del tipo histopatológico o etapa de invasividad. Los ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, entre otros, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y lesiones metastásicas. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen tumores malignos, *por ejemplo*, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas, de los diversos sistemas de órganos, como los que afectan el hígado, pulmón, mama, linfoides, gastrointestinal (*por ejemplo*, colon), sistema genitourinario (*por ejemplo*, renal, células uroteliales), próstata y faringe. Los adenocarcinomas incluyen cánceres malignos tales como la mayoría de los cánceres del colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer del intestino delgado y cáncer de esófago. En una modalidad, el cáncer es un melanoma, *por ejemplo*, un melanoma en etapa avanzada. Las lesiones metastásicas de los cánceres mencionados también pueden tratarse o prevenirse usando los métodos y composiciones de la invención.

Los cánceres ilustrativos cuyo crecimiento puede inhibirse mediante el uso de las moléculas de anticuerpos descritas en la presente descripción incluyen cánceres que típicamente responden a la inmunoterapia. Los ejemplos no limitantes de cánceres preferidos para el tratamiento incluyen melanoma (*por ejemplo*, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (*por ejemplo*, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (*por ejemplo*, adenocarcinoma de próstata resistente a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (*por ejemplo*, cáncer de pulmón de células no pequeñas). Además, las neoplasias malignas recurrentes o refractarias pueden tratarse mediante el uso de las moléculas de anticuerpo descritas en la presente.

Los ejemplos de otros tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer anal, gastroesofágico, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas, incluida la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos aquellos inducidos por el asbesto y combinaciones de dichos cánceres.

El tratamiento de cánceres metastásicos, *por ejemplo*, cánceres metastásicos que expresan PD-L1 (Iwai y otros (2005) Int. Immunol. 17: 133-144) puede llevarse a cabo mediante el uso de las moléculas de anticuerpo descritas en la presente. El cáncer puede ser uno que exprese un nivel elevado de PD-L1, IFN γ y/o CD8.

Las afecciones de cáncer hematológico son los tipos de cáncer, como la leucemia y las enfermedades linfoproliferativas malignas que afectan la sangre, la médula ósea y el sistema linfático. La leucemia se puede clasificar como leucemia aguda y leucemia crónica. La leucemia aguda puede clasificarse además como leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia linfóide aguda (LLA). La leucemia crónica incluye leucemia mielógena crónica (LMC) y leucemia linfóide crónica (LLC). Otras afecciones relacionadas incluyen los síndromes mielodisplásicos (SMD, anteriormente conocidos como "preleucemia"), que son un grupo diverso de afecciones hematológicas que son similares en la producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides y el riesgo de transformación a LMA.

En otros casos, el cáncer puede ser un tumor maligno o cáncer hematológico que incluye, entre otros, una leucemia o un linfoma. Por ejemplo, la terapia combinada puede usarse para tratar cánceres y neoplasias malignas que incluyen, entre otras, *por ejemplo*, leucemias agudas que incluyen pero no se limitan a, *por ejemplo*, leucemia linfóide aguda de células B ("BALL"), leucemia linfóide aguda de células T ("TALL"), leucemia linfóide aguda (LLA); una o más leucemias crónicas que incluyen, entre otras, *por ejemplo*, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC); otros cánceres hematológicos o afecciones hematológicas que incluyen, entre otros, *por ejemplo*, Leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia de células vellosas, linfoma folicular de células pequeñas o de células grandes, afecciones linfoproliferativas malignas, linfoma de MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, linfoma plasmablastico, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, macroglobulinemia de Waldenstrom y "preleucemia", que son un grupo diverso de afecciones hematológicas que tienen en común la producción ineficaz (o displasia) de las células sanguíneas mieloides, y similares. En algunas modalidades, el linfoma (por ejemplo, un linfoma anaplásico de células grandes o un linfoma no Hodgkin) tiene o se identifica que tiene una translocación de ALK, *por ejemplo*, una fusión EML4-ALK.

Los cánceres adecuados para las terapias de combinación descritas incluyen cáncer de pulmón (*por ejemplo*, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (*por ejemplo*, un CPCNP con histología escamosa y/o no escamosa)), un melanoma (*por ejemplo*, un melanoma avanzado), un cáncer renal (*por ejemplo*, un carcinoma de células renales, *por ejemplo*, carcinoma de células renales de células claras), un cáncer de hígado, un mieloma (*por ejemplo*, un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (*por ejemplo*, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o todos los receptores de estrógenos, receptor de progesterona o Her2/neu, *por ejemplo*, un cáncer de mama triple negativo), un cáncer colorrectal, un cáncer de páncreas, un cáncer de cabeza y cuello (*por ejemplo*, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer cervical, una enfermedad linfoproliferativa (*por ejemplo*, una enfermedad linfoproliferativa posterior a un trasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de células T, un linfoma no Hodgkin o una leucemia (*por ejemplo*, una leucemia mieloide).

En otros casos, el cáncer puede ser un carcinoma (*por ejemplo*, carcinoma avanzado o metastásico), melanoma o carcinoma de pulmón, *por ejemplo*, un carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

En algunos casos, el cáncer de pulmón, *por ejemplo*, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, tiene o se identifica que tiene un reordenamiento o translocación de ALK, *por ejemplo*, una fusión de ALK, *por ejemplo*, una fusión EML4-ALK.

El cáncer también puede ser un tumor miofibroblástico inflamatorio (IMT). En ciertas modalidades, el tumor miofibroblástico inflamatorio tiene, o se identifica que tiene, un reordenamiento o translocación de ALK, *por ejemplo*, una fusión de ALK, *por ejemplo*, una fusión EML4-ALK.

El cáncer puede ser CPCNP en donde el CPCNP se caracteriza por uno o más de: activación, amplificación o mutación aberrantes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Alternativamente, el cáncer puede ser CPCNP en donde el CPCNP se caracteriza por albergar una inserción del exón 20 de EGFR, una delección del exón 19 de EGFR, mutación L858R de EGFR, T790M de EGFR, o cualquier combinación de estas. En algunos casos, el CPCNP puede albergar mutaciones de EGFR L858R y T790M, o una inserción del exón 20 de EGFR y mutaciones T790M del EGFR. En otros casos, el CPCNP puede albergar una delección del exón 19 del EGFR y mutaciones T790M de EGFR. En otros casos, el CPCNP puede albergar una mutación del EGFR seleccionada del grupo que consiste en una inserción del exón 20, una delección del exón 19, mutación L858R, mutación T790M y cualquier combinación de estas.

En otros casos, el cáncer puede ser un neuroblastoma, que podría tener o ser identificado por tener un reordenamiento o translocación de ALK, *por ejemplo*, una fusión de ALK, *por ejemplo*, una fusión EML4-ALK. Los métodos y composiciones descritos en la presente son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

En otros ejemplos, el cáncer podría ser un hepatocarcinoma, *por ejemplo*, un hepatocarcinoma avanzado, con o sin infección viral, *por ejemplo*, una hepatitis viral crónica; un cáncer de próstata *por ejemplo*, un cáncer de próstata avanzado; un mieloma *por ejemplo*, mieloma múltiple; o un cáncer renal, *por ejemplo*, un carcinoma de células renales (CCR) (*por ejemplo*, un CCR metastásico o carcinoma de células renales de células claras).

En otro ejemplo más, el cáncer podría ser un melanoma, *por ejemplo*, un melanoma avanzado, tal como un melanoma avanzado o irreseccable que no responde a otras terapias. El cáncer podría ser un melanoma con una mutación de BRAF (*por ejemplo*, una mutación de BRAF V600). En tales casos, la terapia de combinación como se describe en la presente

puede seguir el tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA4 (*por ejemplo*, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (*por ejemplo*, vemurafenib o dabrafenib).

5 Otro ejemplo de cáncer es un tumor miofibroblástico inflamatorio (IMT), que puede tener, o se identifica que tiene, un reordenamiento o translocación de ALK, *por ejemplo*, una fusión de ALK, *por ejemplo*, una fusión EML4-ALK.

10 Finalmente, el cáncer podría ser un neuroblastoma, que puede tener, o se identifica que tiene, un reordenamiento o translocación de ALK, *por ejemplo*, una fusión de ALK, *por ejemplo*, una fusión EML4-ALK. Los métodos y composiciones descritos en la presente son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

Otras terapias combinadas

15 La terapia de combinación descrita en la presente puede, además, formularse en conjunto y/o coadministrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales, *por ejemplo*, uno o más agentes anticancerosos, agentes citotóxicos o citostáticos, tratamiento hormonal, vacunas y/u otras inmunoterapias. En otras modalidades, las moléculas de anticuerpos se administran en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéutico, que incluyen cirugía, radiación, criocirugía y/o termoterapia. Tales terapias de combinación pueden usar de manera favorable dosificaciones inferiores de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con varias monoterapias.

20 Por ejemplo, las terapias de combinación descritas en la presente descripción también se pueden combinar con un tratamiento estándar contra el cáncer. Por ejemplo, el bloqueo de PD-1 puede combinarse eficazmente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis del reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. y otros (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). Las composiciones descritas en la presente descripción pueden administrarse en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpos, quimioterapia, otra terapia anticancerosa (*por ejemplo*, terapias dirigidas contra el cáncer, o medicamentos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias inmunitarias (*por ejemplo*, citocinas), procedimientos quirúrgicos y/o de radiación. Los ejemplos de agentes citotóxicos que pueden administrarse en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasas, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de la vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una vía de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores de proteosomas y radiación (*por ejemplo*, irradiación local o de todo el cuerpo).

35 Las combinaciones ilustrativas con el estándar de atención para el cáncer incluyen al menos las siguientes: anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfano (Myleran®), inyección de busulfano (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), inyección de liposoma de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (actinomicina D, Cosmegen), clorhidrato de daunorubicina (Cerubidine®), inyección de liposomas de citrato de daunorubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, gemcitabina (difluorodeoxicitidina), hidroxiurea (Hydrea®), Idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalan (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), nabpaclitaxel (Abraxane®), phoenix (Itrio 90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán inyectable (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) y vinorelbina (Navelbine®).

50 Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triacenos): mostaza uracilo (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethylidopan®, Desmethylidopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), clormetina (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana®), melfalan (Alkeran®), clorambucilo (Leukeran®), pipobromano (Amedel®, Vercyte®), trietilenomelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietilentioposforamina, Temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), busulfano (Busilvex®, Myleran®), carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®) y Dacarbazina (DTIC-Dome®). Otros agentes alquilantes ilustrativos incluyen, sin limitación, oxaliplatino (Eloxatin®); etoposídomida (Temodar® y Temodal®); dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegen®); melfalan (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina y mostaza fenilalanina, Alkeran®); altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); carmustina (BiCNU®); bendamustina (Treanda®); busulfan (Busulfex® y Myleran®); carboplatino (Paraplatin®); lomustina (también conocida como CCNU, CeeNU®); cisplatino (también conocido como CDDP, Platinol® y Platinol®-AQ); clorambucilo (Leukeran®); ciclofosfamida (Cytoxan® y Neosar®); dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, DTIC-Dome®); altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); ifosfamida (Ifex®); prednustina; procarbazona (Matulane®); mecloretamina (también conocida como mostaza nitrogenada, mustina o clorhidrato de mecloretamina, Mustargen®); estreptozocina (Zanosar®); tiotepa (también conocida como tiosfosfamida, TESPAs y TSPA, Thioplex®); ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); y bendamustina HCl (Treanda®).

Las antraciclinas ilustrativas incluyen, *por ejemplo*, doxorubicina (Adriamycin® y Rubex®); bleomicina (lenoxane®); daunorrubicina (clorhidrato de dauorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, Cerubidine®); daunorrubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorrubicina, DaunoXome®); mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); epirubicina (Ellence™); idarubicina (Idamycin®, Idamycin PFS®); mitomicina C (Mutamycin®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina; y desacetilravidomicina.

Los alcaloides de la vinca ilustrativos que se pueden usar en combinación con una terapia combinada descrita en la presente (*por ejemplo*, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (*por ejemplo*, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 o anti-TIM-3) y un compuesto de la Tabla 1), incluyen, pero no se limitan a, tartrato de vinorelbina (Navelbine®), Vincristina (Oncovin®) y Vindesina (Eldisine®); vinblastina (también conocida como sulfato de vinblastina, vincalcucoblastina y VLB, Alkaban-AQ® y Velban®); y vinorelbina (Navelbine®).

Los inhibidores de proteosomas ilustrativos que pueden usarse en combinación con la terapia combinada descrita en la presente (*por ejemplo*, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (*por ejemplo*, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 o anti-TIM-3) y un compuesto de la Tabla 1), incluyen, pero no se limitan a, bortezomib (Velcade®); carfilzomib (PX-171-007, (S)-4-metil-N-((S)-1-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)-pentanamida); marizomib (NPI-0052); citrato de ixazomib (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); O-metil-N-[(2-metil-5-tiazolil)carbonil]-L-seril-O-metil-N-[(1S)-2-[(2R)-2-metil-2-oxiranil]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-L-serinamida (ONX-0912); danoprevir (RG7227, CAS 850876-88-9); ixazomib (MLN2238, CAS 1072833-77-2); y (S)-N-[(fenilmetoxi)carbonil]-L-leucil-N-(1-fornil-3-metilbutil)-L-leucinamida (MG-132, CAS 133407-82-6).

En algunos casos, la terapia combinada puede involucrar al menos un inmunomodulador (*por ejemplo*, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador tal como una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 o anti-TIM-3) y un compuesto de la Tabla 1, y puede ser complementado además con un inhibidor de un inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, un inhibidor del receptor de tirosina cinasa (RTK), de un receptor del factor de crecimiento epitelial vascular (VEGFR), de PI3K (tal como una isoforma delta o gamma del mismo), de mTor, de BRAF, de MEK o de JAK.

Los ejemplos de inhibidores de la tirosina cinasa incluyen, entre otros, un inhibidor de la vía del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (*por ejemplo*, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un inhibidor de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (*por ejemplo*, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (*por ejemplo*, un inhibidor de VEGFR-1, un inhibidor de VEGFR-2, un inhibidor de VEGFR-3), un inhibidor de la vía del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (*por ejemplo*, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (*por ejemplo*, un inhibidor de PDGFR-β)), un inhibidor de RAF-1, un inhibidor de KIT y un inhibidor de RET. Los agentes anticancerosos que se utilizarán en combinación con el inhibidor de hedgehog se seleccionan del grupo que consiste en: axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, lactato de dovitinib (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT- 869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG- 490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinib (EKB-569), vandetanib (zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanib), AEE788, AP24534 (ponatinib), AV- 951 (tivozanib), axitinib, BAY 73-4506 (regorafenib), alaninato de brivanib (BMS-582664), brivanib (BMS-540215), cediranib (AZD2171), CHIR-258 (dovitinib), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, masitinib (AB1010), MGCD-265, difosfato de motesanib (AMG-706), MP-470, OSI-930, clorhidrato de pazopanib, PD173074, tosilato de sorafenib (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Otros ejemplos de inhibidores de hedgehog incluyen, entre otros, vismodegib (2-cloro-N-[4-cloro-3-(2-piridinil)fenil]-4-(metilsulfonil)-benzamida, GDC-0449, descrito en la publicación PCT núm. WO 06/028958); 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((3-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-4-oxo-2-quinazolinil)metil)-urea (CAS 330796-24-2); N-[(2S,3R,3'R,3aS,4'aR,6S,6'aR,6'bS,7aR,12'aS,12'bS)-2',3',3a,4,4',4'a,5,5',6,6',6'a, 6'b,7,7',7a,8',10',12',12'a,12'b-eicosahidro-3,6,11',12'b-tetrametilespiro[furo[3,2-b]piridino-2(3H),9'(1'H)-naft[2,1-a]azulen-3'-il]-metanosulfonamida (IPI926, CAS 1037210-93-7); y 4-fluoro-N-metil-N-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1-ftalazinil]-4-piperidinil]-2-(trifluorometil)-benzamida (LY2940680, CAS 1258861-20-9); y erismodegib (LDE225). Los inhibidores de tirosina cinasa seleccionados se eligen entre gefitinib; clorhidrato de erlotinib (Tarceva®); linifanib (N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il) fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil) urea, también conocida como ABT 869, disponible de Genentech); malato de sunitinib (Sutent®); bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo, también conocido como SKI- 606, descrito en la patente de Estados Unidos núm. 6,780,996); dasatinib (Sprycel®); pazopanib (Votrient®); sorafenib (Nexavar®); zactima (ZD6474); e imatinib o mesilato de imatinib (Gilevec® y Gleevec®).

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) incluyen, entre otros, Bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®); alaninato de brivanib (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-

metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato); Sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®); malato de sunitinib (Sutent®); Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinib (Gleevec®); Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); diclorhidrato de vatalanib (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanib (Caprelsa® o AZD6474); motesanib difosfato (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, descrito en la publicación PCT núm. WO 02/066470); ácido diláctico Dovitinib (TKI258, CAS 852433-84-2); linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N- [5 - [[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[[(3 α ,5 β ,6 α ,)-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinina1)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); y Aflibercept (Eylea®).

Los ejemplos de anticuerpos anti-VEGF incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-VEGF generado de acuerdo con Presta y otros (1997) Cancer Res. 57:4593-4599. En una modalidad, el anticuerpo anti-VEGF es Bevacizumab (BV), también conocido como rhuMAb VEGF o AVASTIN®. Comprende regiones marco IgG1 humanas mutadas y regiones determinantes de la complementariedad de unión al antígeno del anticuerpo monoclonal anti-hVEGF murino A.4.6.1 que bloquea la unión de VEGF humano a sus receptores. Bevacizumab y otros anticuerpos anti-VEGF humanizados se describen adicionalmente en la pat. núm. 6,884,879 presentada el 26 de febrero de 2005. Otros anticuerpos incluyen los anticuerpos de la serie G6 o B20 (*por ejemplo*, G6-31, B20-4.1), como se describe en la publicación PCT núm. WO2005/012359, publicación PCT núm. WO2005/044853. Para otros anticuerpos ver las patentes núms. 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297, WO98/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos núms. 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409y 20050112126; y Popkov y otros, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen los que se unen a un epítipo funcional en el VEGF humano que comprende los residuos F17, M1 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K1 01, E1 03 y C104 o, alternativamente, que comprende los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 y Q89.

Los ejemplos de inhibidores de PI3K que se pueden usar en combinación se describen, por ejemplo, en los documentos núms. WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886 y un inhibidor dual de PI3K (*por ejemplo*, Novartis BEZ235). Otros ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen, entre otros, 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como GDC 0941, descrita en las publicaciones PCT núms. WO 09/036082 y WO 09/055730); 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ235 o NVP-BEZ 235, descrito en la publicación PCT núm. WO 06/122806); 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina (también conocida como BKM120 o NVP-BKM120, descrita en la publicación PCT núm. WO2007/084786); Tozasertib (VX680 o MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metileno]-2,4-tiazolidindiona (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(acetiloxi)-1-[(di-2-propenilamino)metileno]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-octahidro-11-hidroxi-4-(metoximetil)-4a,6a-dimetil-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-c]piran-2,7,10(1H)-triona (PX866, CAS 502632-66-8); 8-fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona (LY294002, CAS 154447-36-6); 2-amino-8-etil-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (SAR 245409 o XL 765); 1,3-dihidro-8-(6-metoxi-3-piridinil)-3-metil-1-[4-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)fenil]-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona" (2Z)-2-butenodioato (1: 1) (BGT 226); 5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4(3H)-quinazolinona (CAL101); 2-amino-N-[3- [N-[3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]sulfamoi]fenil]-2-metilpropanamida (SAR 245408 o XL 147) y ácido (S)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) (BYL719).

Los inhibidores ilustrativos de mTor son rapamicina, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502 o PKI-587. ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, (1R2R4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S12S,15R,16E18R19R21R23S24E26E28Z30S32S35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfinato, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la publicación PCT núm. WO 03/064383); everolimus (Afinitor® o RAD001); rapamicina (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); msirolimus, (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF04691502, CAS 1013101-36-4); y N²-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il)morfolinio-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L- α -aspartil-L-serina-, sal interna (SF1126, CAS 936487-67-1), ácido (1r, 4r)-4-(4-amino-5-(7-metoxi-1H-indol-2-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxílico (OSI-027); y XL765.

Los inhibidores ilustrativos de BRAF son GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720 y tosilato de sorafenib (Bay 43-9006), regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); tuvizanib (AV951, CAS 475108-18-0); vemurafenib (Zelboraf®, PLX-4032, CAS 918504-65-1); encorafenib (también conocido como LGX818); 1-metil-5-[[2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-4-piridinil]oxi]-N-[4-(trifluorometil)fenil-1H-bencimidazol-2-amina (RAF265, CAS 927880-90-8); 5-[1-(2-

5 hidroxietil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroinden-1-ona oxima (GDC-0879, CAS 905281-76-7); 5-[2-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-4-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona oxima (GSK2118436 o SB590885); (+/-)-metil (5-(2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-1H-bencimidazol-2-il)carbamato (también conocido como XL-281 y BMS908662) y N-(3-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridino-3-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (también conocida como PLX4720).

10 Los inhibidores ilustrativos de MEK incluyen selumetinib (5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxamida, también conocido como AZD6244 o ARRY 142886, descrito en la publicación PCT núm. WO2003077914); dimetil sulfóxido de trametinib (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); RDEA436; N-[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil]-1-[(2R)-2,3-dihidropropil]-ciclopropanosulfonamida (también conocido como RDEA119 o BAY869766, descrito en la publicación PCT núm. WO2007014011); AS703026; BIX 02188; BIX 02189; 2-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida (también conocido como CI-1040 o PD184352, descrito en la publicación PCT núm. WO2000035436); N-[(2R)-2,3-dihidropropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-benzamida (también conocido como PD0325901 y descrito en la publicación PCT núm. WO2002006213); 2'-amino-3'-metoxiflavona (también conocida como PD98059 disponible de Biaffin GmbH & Co., KG, Alemania); 2,3-bis[amino[(2-aminofenil)tio]metileno]-butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descrito en la patente de los Estados Unidos núm. 2,779,780); XL-518 (también conocido como GDC-0973, CAS núm. 1029872-29-4, disponible de ACC Corp.); G-38963; y G02443714 (también conocido como AS703206), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos. Otros ejemplos de inhibidores de MEK se describen en los documentos núms. 20 WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 y WO 2009/085983. Otros ejemplos de inhibidores de MEK incluyen, entre otros, benimetinib (6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida, también conocido como MEK162, CAS 1073666-70-2, descrito en la publicación PCT núm. WO2003077914); 2,3-Bis[amino[(2-aminofenil)tio]metileno]-butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descrito en la patente de los Estados Unidos núm. 2,779,780); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(etilamino)-8,9,16-trihidroxi-3,4-dimetil-3,4,9, 19-tetrahidro-1H-2-benzoxacicotetradecina-1,7(8H)-diona] (también conocido como E6201, descrito en la publicación PCT núm. WO2003076424); vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-dihidropropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d] pirimidina-4,7 (3H, 8H)-diona (TAK-733, CAS 1035555-63-5); pimasertib (AS-703026, CAS 1204531-26-9); 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (AZD 8330); y 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxietoxi)-5-[(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-il)metil]benzamida (CH 4987655 o Ro 4987655).

35 Los inhibidores ilustrativos de JAK incluyen, pero no se limitan a, ruxolitinib (Jakafi®); tofacitinib (CP690550); axitinib (AG013736, CAS 319460-85-0); 5-cloro-N2-[(1S)-1-(5-fluoro-2-pirimidinil)etil]-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-12,4-pirimidinediamina (AZD1480, CAS 935666-88-9); (9E)-15-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-7,12,26-trioxa-19,21,24-triazatetraciclo[18.3.1.12.5.114,18]-hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(25),20,22-nonano(SB-1578, CAS 937273-04-6); momelotinib (CYT 387); baricitinib (INCB-028050 o LY-3009104); pacritinib (SB1518); (16E)-14-metil-20-oxa-5,7,14,27-tetraazatetraciclo[19.3.1.12.6.18,12]heptacosa-1(25),2,4,6 (27),8,10,12(26),16,21,23-decaeno (SB 1317); gandotinib (LY 2784544); y N,N-ciciclopropil-4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-etil-1,6-dihidro-1-metil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (BMS 911543).

40 En algunos otros casos, las terapias de combinación descritas en la presente descripción incluyen paclitaxel o un agente de paclitaxel, *por ejemplo*, TAXOL®, paclitaxel unido a proteínas (*por ejemplo*, ABRAXANE®). Los ejemplos de agentes de paclitaxel incluyen, pero sin limitación, paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (ABRAXANE, comercializado por Abraxis Bioscience), paclitaxel unido a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexina, comercializado por Protarga), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX, comercializado por Cell Therapeutic), el profármaco activado por tumor (TAP), ANG105 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel, comercializado por ImmunoGen), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel unido al péptido que reconoce erbB2 EC-1; *ver* Li y otros, Biopolymers (2007) 87: 225-230) y paclitaxel conjugado con glucosa (*por ejemplo*, 2'-paclitaxel metil-2-glucopiranosil succinato, *ver* Liu y otros, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17: 617-620).

50 En otros casos, las combinaciones descritas pueden complementarse con un anticuerpo contra un receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas (también denominado en la presente descripción "anticuerpo anti-KIR) o con una inmunoterapia celular (*por ejemplo*, Provenge (*por ejemplo*, Sipuleucel)), y opcionalmente en combinación con ciclofosfamida.

55 De lo contrario, las combinaciones descritas pueden complementarse con una vacuna, *por ejemplo*, una vacuna contra el carcinoma renal de células dendríticas (DC-RCC).

60 En otro caso más, las combinaciones descritas pueden administrarse en combinación con quimioterapia y/o inmunoterapia. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se puede usar para tratar un mieloma, sola o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes anticancerosos (*por ejemplo*, análogos de talidomida, *por ejemplo*, lenalidomida), un anticuerpo anti-TIM3, células dendríticas tratadas con pulsos de antígeno tumoral, fusiones (*por ejemplo*, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con el idiotipo de inmunoglobulina que producen las células plasmáticas malignas.

65

Las combinaciones se pueden usar con quimioterapia para tratar un cáncer de pulmón, *por ejemplo*, cáncer de pulmón de células no pequeñas, *por ejemplo*, usando la terapia con doblete de platino para tratar el cáncer de pulmón.

5 Cuando se trata un cáncer renal, *por ejemplo*, carcinoma de células renales (CCR) (*por ejemplo*, carcinoma de células renales de células claras (CCRCC) o CCR metastásico, las combinaciones descritas pueden administrarse en combinación con uno o más de: una estrategia basada en el sistema inmunitario (*por ejemplo*, interleucina-2 o interferón-
a), un agente dirigido (*por ejemplo*, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal para VEGF); un inhibidor de la tirosina cinasa VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib; un inhibidor de ARNi), o un inhibidor de un
10 mediador en la vía descendente de la señalización de VEGF, *por ejemplo*, un inhibidor del blanco de la rapamicina en mamífero (mTOR), *por ejemplo*, everolimus y temsirolimus.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para usar en combinación para el tratamiento del cáncer de páncreas incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, *por ejemplo*, paclitaxel o un agente de paclitaxel (*por ejemplo*, una formulación de paclitaxel como TAXOL, una formulación de paclitaxel en nanopartículas estabilizadas con albúmina
15 (*por ejemplo*, ABRAXANE) o una formulación liposomal de paclitaxel); gemcitabina (*por ejemplo*, gemcitabina sola o en combinación con AXP107-11); otros agentes quimioterapéuticos como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, capecitabina, rubitecán, clorhidrato de epirubicina, NC-6004, cisplatino, docetaxel (*por ejemplo*, TAXOTERE), mitomicina C, ifosfamida; interferón; inhibidor de tirosina cinasas (*por ejemplo*, inhibidor de EGFR (*por ejemplo*, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); inhibidor del receptor HER2/neu (*por ejemplo*, trastuzumab); inhibidor dual de cinasas (*por ejemplo*, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); inhibidor multikinásas (*por ejemplo*, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); inhibidor de VEGF (*por ejemplo*, bevacizumab, AV-951, brivanib); radio inmunoterapia (*por ejemplo*, XR303); vacuna
20 contra el cáncer (*por ejemplo*, GVAX, péptido survivina); inhibidor de la COX-2 (*por ejemplo*, celecoxib); inhibidor del receptor de IGF-1 (*por ejemplo*, AMG 479, MK-0646); inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus, temsirolimus); inhibidor de IL-6 (*por ejemplo*, CNTO 328); inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (*por ejemplo*, P276-00, UCN-01); compuesto de energía alterada dirigida al metabolismo (AEMD) (*por ejemplo*, CPI-613); inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, vorinostat); agonista del receptor 2 de TRAIL (TR-2) (*por ejemplo*, conatumumab); inhibidor de MEK (*por ejemplo*, AS703026, selumetinib, GSK1120212); inhibidor dual de la cinasa Raf/MEK (*por ejemplo*, RO5126766); inhibidor de señalización de Notch (*por ejemplo*, MK0752); proteína de fusión anticuerpo-anticuerpo monoclonal (*por ejemplo*, L19IL2); curcumina; inhibidor de HSP90 (*por ejemplo*, tanespimicina, STA-9090); rIL-2; denileukin difitox; inhibidor de topoisomerasa 1 (*por ejemplo*, irinotecan, PEP02); estatina (*por ejemplo*, simvastatina); inhibidor del factor VIIa (*por ejemplo*, PCI-27483); inhibidor de AKT (*por ejemplo*, RX-0201); profármaco activado por hipoxia (*por ejemplo*, TH-302); clorhidrato de metformina, inhibidor de la gamma-secretasa (*por ejemplo*, RO4929097); inhibidor de ribonucleótido reductasa (*por ejemplo*, 3-AP); inmunotoxina (*por ejemplo*, HuC242-DM4); inhibidor de PARP (*por ejemplo*, KU-0059436, veliparib); inhibidor de CTLA-4 (*por ejemplo*, CP-675,206, ipilimumab); terapia con AdV-tk; inhibidor del proteasoma (*por ejemplo*, bortezomib (Velcade), NPI-0052); tiazolidinediona (*por ejemplo*, pioglitazona); NPC-1C; inhibidor de la cinasa
35 Aurora (*por ejemplo*, R763/AS703569), inhibidor de CTGF (*por ejemplo*, FG-3019); siG12D LORDER; y radioterapia (*por ejemplo*, tomoterapia, radiación estereotáctica, terapia de protones), cirugía y una combinación de estos. En ciertas modalidades, se puede usar una combinación de paclitaxel o un agente de paclitaxel y gemcitabina con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en la presente.

40 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, *por ejemplo*, etopósido, carboplatino, cisplatino, irinotecán, topotecán, gemcitabina, SN-38 liposomal, bendamustina, temozolomida, belotecán, NK012, FR901228, flavopiridol); inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor de EGFR (*por ejemplo*, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab); inhibidor multikinásas *por ejemplo*, sorafenib, sunitinib); inhibidor de VEGF (*por ejemplo*, bevacizumab, vandetanib); vacuna contra el cáncer (*por ejemplo*, GVAX); inhibidor de Bcl-2 (*por ejemplo*, oblimersen
45 sódico, ABT-263); inhibidor del proteasoma (*por ejemplo*, bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; inhibidor del receptor de IGF-1 (*por ejemplo*, AMG 479); inhibidor de HGF/SF (*por ejemplo*, AMG 102, MK-0646); cloroquina; inhibidor de la cinasa Aurora (*por ejemplo*, MLN8237); radioinmunoterapia (*por ejemplo*, TF2); inhibidor de HSP90 (*por ejemplo*, tanespimicina, STA-9090); inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus); anticuerpo
50 bispecifico Ep-CAM-/CD3 (*por ejemplo*, MT110); inhibidor de CK-2 (*por ejemplo*, CX-4945); inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, belinostat); antagonista de SMO (*por ejemplo*, BMS 833923); vacuna peptídica contra el cáncer y radioterapia (*por ejemplo*, radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia hipofraccionada, radioterapia guiada por hipoxia), cirugía y sus combinaciones.

55 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, *por ejemplo*, vinorelbina, cisplatino, docetaxel, pemetrexed disódico, etopósido, gemcitabina, carboplatino, SN-38 liposomal, TLK286, temozolomida, topotecán, pemetrexed disódico, azacitidina, irinotecán, tegafur-gimeracil-oteracilo potásico, sapacitabina); inhibidor de
60 tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor de EGFR (*por ejemplo*, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), inhibidor de MET (*por ejemplo*, PF-02341066, ARQ 197), inhibidor de cinasa PI3K (*por ejemplo*, XL147, GDC-0941), inhibidor de cinasa dual Raf/MEK (*por ejemplo*, RO5126766), inhibidor de cinasa dual PI3K/mTOR (*por ejemplo*, XL765), inhibidor de SRC (*por ejemplo*, dasatinib), inhibidor dual (*por ejemplo*, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), inhibidor multikinásas (*por ejemplo*, sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), inhibidor de VEGF (*por ejemplo*, endostar, endostatina, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vacuna contra el cáncer (*por*

ejemplo, vacuna liposomal de BLP25, GVAX, ADN recombinante y adenovirus que expresa la proteína L523S), inhibidor de Bcl-2 (*por ejemplo*, oblimersen sódico), inhibidor del proteasoma (*por ejemplo*, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel o un agente de paclitaxel, docetaxel, inhibidor del receptor de IGF-1 (*por ejemplo*, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), hidroxicloquina, inhibidor de HSP90 (*por ejemplo*, tanespimicina, STA-9090, AU922, XL888), inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), anticuerpo biespecífico para Ep-CAM/CD3 (*por ejemplo*, MT110), inhibidor de CK-2 (*por ejemplo*, CX-4945), inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, MS 275, LBH589, vorinostat, ácido valproico, FR901228), inhibidor de DHFR (*por ejemplo*, pralatrexato), retinoide (*por ejemplo*, bexaroteno, tretinoína), conjugado anticuerpo-fármaco (*por ejemplo*, SGN-15), bisfosfonato (*por ejemplo*, ácido zoledrónico), vacuna contra el cáncer (*por ejemplo*, belagenpumatucl-L), heparina de bajo peso molecular (HBPM) (*por ejemplo*, tinzaparina, enoxaparina), GSK1572932A, melatonina, talactoferrina, dimesna, inhibidor de topoisomerasa (*por ejemplo*, amrubicina, etopósido, karenitecina), nelfinavir, cilengtida, inhibidor de ErbB3 (*por ejemplo*, MM-121, U3-1287), inhibidor de survivina (*por ejemplo*, YM155, LY2181308), mesilato de eribulina, inhibidor de la COX-2 (*por ejemplo*, celecoxib), pegfilgrastim, inhibidor de la cinasa tipo Polo 1 (*por ejemplo*, BI 6727), agonista del receptor TRAIL 2 (TR-2) (*por ejemplo*, CS-1008), conjugado de péptido CNGRC-TNF alfa, dicloroacetato (DCA), inhibidor de HGF (*por ejemplo*, SCH 900105), SAR240550, agonista de PPAR-gamma (*por ejemplo*, CS-7017), inhibidor de la gamma-secretasa (*por ejemplo*, RO4929097), terapia epigenética (*por ejemplo*, 5-azacitidina), nitroglicerina, inhibidor de MEK (*por ejemplo*, AZD6244), inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (*por ejemplo*, UCN-01), colesterol-Fus1, agente antitubulina (*por ejemplo*, E7389), inhibidor de farnesil-OH-transferasa (*por ejemplo*, lonafarnib), inmunotoxina (*por ejemplo*, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, agente disruptor vascular (*por ejemplo*, AVE8062), inhibidor de PD-L1 (*por ejemplo*, MDX-1105, MDX-1106), beta-glucano, NGR-hTNF, EMD 521873, inhibidor de MEK (*por ejemplo*, GSK1120212), análogo de epotilona (*por ejemplo*, ixabepilona), inhibidor del huso de la kinesina (*por ejemplo*, 4SC-205), agente de direccionamiento a telómeros (*por ejemplo*, KML-001), inhibidor de la vía de P70 (*por ejemplo*, LY2584702), inhibidor de AKT (*por ejemplo*, MK-2206), inhibidor de la angiogénesis (*por ejemplo*, lenalidomida), inhibidor de señalización de Notch (*por ejemplo*, OMP-21M18), radioterapia, cirugía y combinaciones de estos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación para el tratamiento del cáncer de ovario incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; carboplatino; gemcitabina; doxorubicina; topotecan; cisplatino; irinotecan, TLK286, ifosfamida, olaparib, oxaliplatino, melfalan, pemetrexed disódico, SJG-136, ciclofosfamida, etopósido, decitabina); antagonista de la grelina (*por ejemplo*, AEZS-130), inmunoterapia (*por ejemplo*, APC8024, oregovomab, OPT-821), inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor de EGFR (*por ejemplo*, erlotinib), inhibidor dual (*por ejemplo*, E7080), inhibidor multikinásas (*por ejemplo*, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), ON 01910.Na), inhibidor de VEGF (*por ejemplo*, bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), inhibidor de PDGFR (*por ejemplo*, IMC-3G3), paclitaxel, inhibidor de topoisomerasa (*por ejemplo*, karenitecina, irinotecán), inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, valproato, vorinostat), inhibidor del receptor de folato (*por ejemplo*, farletuzumab), inhibidor de la angiopoyetina (*por ejemplo*, AMG 386), análogo de epotilona (*por ejemplo*, ixabepilona), inhibidor del proteasoma (*por ejemplo*, carfilzomib), inhibidor del receptor de IGF-1 (*por ejemplo*, OSI 906, AMG 479), inhibidor de PARP (*por ejemplo*, veliparib, AGO14699, iniparib, MK-4827), inhibidor de la cinasa Aurora (*por ejemplo*, MLN8237, ENMD-2076), inhibidor de la angiogénesis (*por ejemplo*, lenalidomida), inhibidor de DHFR (*por ejemplo*, pralatrexato), agente radioinmunoterapéutico (*por ejemplo*, Hu3S193), estatinas (*por ejemplo*, lovastatina), inhibidor de topoisomerasa 1 (*por ejemplo*, NKTR-102), vacuna contra el cáncer (*por ejemplo*, vacuna de péptidos largos sintéticos para p53, vacuna autóloga de OC-DC), inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, temsirolimus, everolimus), inhibidor de BCR/ABL (*por ejemplo*, imatinib), antagonista del receptor ET-A (*por ejemplo*, ZD4054), agonista del receptor TRAIL 2 (TR-2) (*por ejemplo*, CS-1008), inhibidor de HGF/SF (*por ejemplo*, AMG 102), EGEN-001, inhibidor de la cinasa 1 tipo polo (*por ejemplo*, BI 6727), inhibidor de la gamma-secretasa (*por ejemplo*, RO4929097), inhibidor de Wee-1 (*por ejemplo*, MK-1775), agente antitubulina (*por ejemplo*, vinorelbina, E7389), inmunotoxina (*por ejemplo*, denileukin diftitox), SB-485232, agente disruptor vascular (*por ejemplo*, AVE8062), inhibidor de la integrina (*por ejemplo*, EMD 525797), inhibidor del huso de la kinesina (*por ejemplo*, 4SC-205), revlimid, inhibidor de HER2 (*por ejemplo*, MGAH22), inhibidor de ErrB3 (*por ejemplo*, MM-121), radioterapia; y combinaciones de estos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para usar en combinación para el tratamiento de un mieloma, solo o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes anticancerosos (*por ejemplo*, análogos de talidomida, *por ejemplo*, lenalidomida), HSCT (Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14 (7 Supl.): 19-25), un anticuerpo anti-TIM3 (Hallett, WHD y otros (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8): 1133-145), células dendríticas sometidas a pulsos con antígeno tumoral, fusiones (*por ejemplo*, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con idiotipo de inmunoglobulina producida por células plasmáticas malignas (revisado en Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10).

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para usar en combinación para tratar un cáncer renal, incluye una estrategia basada en el sistema inmunitario (*por ejemplo*, interleucina-2 o interferón-a), un agente dirigido (*por ejemplo*, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal para VEGF, *por ejemplo*, bevacizumab (Rini, B.I. y otros (2010) J. Clin. Oncol 28(13): 2137-2143)); un inhibidor de tirosina cinasa VEGF como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib (revisado en Pal. S.K. y otros (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99)); un inhibidor de ARNi, o un inhibidor de un mediador en la vía descendente de la señalización de VEGF, *por ejemplo*, un inhibidor del blanco de la rapamicina en mamífero (mTOR), *por ejemplo*, everolimus y temsirolimus (Hudes, G. y otros (2007) N. Engl. J. Med. 356(22): 2271-2281, Motzer, RJ y otros (2008) Lancet 372: 449-456).

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para usar en combinación para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (AML) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, citarabina, hidroxiaurea, clofarabina, melfalan, tiotepa, fludarabina, busulfano, etopósido, cordicepina, pentostatina, capecitabina, azacitidina, ciclofosfamida, cladribina, topotecán), inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, Inhibidor de BCR/ABL (*por ejemplo*, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor dual (*por ejemplo*, dasatinib, bosutinib), inhibidor multicitinasas (*por ejemplo*, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), interferón alfa, esteroides, agente apoptótico (*por ejemplo*, omacetaxina mepesuccinat), inmunoterapia (*por ejemplo*, células T alógenas del tipo Th1 de memoria CD4+/anti-CD3/anti-CD28 unido a micropartículas, células asesinas inducidas por citocinas autólogas (CIK), AHN-12), agente de direccionamiento a CD52 (*por ejemplo*, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (*por ejemplo*, tanespimicina, STA-9090, AU922, XL888), inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus), antagonista de SMO (*por ejemplo*, BMS 833923), inhibidor de ribonucleótido reductasa (*por ejemplo*, 3-AP), inhibidor de JAK-2 (*por ejemplo*, INCB018424), hidroxiclороquina, retinoide (*por ejemplo*, fenretinida), inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (*por ejemplo*, UCN-01), inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), inhibidor de PARP (*por ejemplo*, veliparib), antagonista de MDM2 (*por ejemplo*, RO5045337), inhibidor de cinasa Aurora B (*por ejemplo*, TAK-901), radioinmunoterapia (*por ejemplo*, anticuerpo anti-CD33 marcado con actinio-225 HuM195), inhibidor de Hedgehog (*por ejemplo*, PF-04449913), inhibidor de STAT3 (*por ejemplo*, OPB-31121), KB004, vacuna contra el cáncer (*por ejemplo*, AG858), trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, radioterapia y combinaciones de estos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para usar en combinación para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, fludarabina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, clorambucilo, bendamustina, clorambucilo, busulfano, gemcitabina, melfalan, pentostatina, mitoxantrona, 5-azacitidina, pemetrexed disodio), inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor de EGFR (*por ejemplo*, erlotinib), inhibidor de BTK (*por ejemplo*, PCI-32765), inhibidor multicitinasas (*por ejemplo*, MGCD265, RGB-286638), agente de direccionamiento a CD-20 (*por ejemplo*, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), agente de direccionamiento a CD52 (*por ejemplo*, alemtuzumab), prednisolona, darbeopetina alfa, lenalidomida, inhibidor de Bcl-2 (*por ejemplo*, ABT-263), inmunoterapia (*por ejemplo*, células T alogénicas del tipo Th1 de memoria CD4+/anti-CD3/anti-CD28 unido a micropartículas, células asesinas inducidas por citocinas autólogas (CIK)), inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, vorinostat, ácido valproico, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), inhibidor de XIAP (*por ejemplo*, AEG35156), agente de direccionamiento a CD-74 (*por ejemplo*, milatuzumab), inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus), AT-101, inmunotoxina (*por ejemplo*, CAT-8015, anti-Tac (Fv)-PE38 (LMB-2)), agente de direccionamiento a CD37 (*por ejemplo*, TRU-016), radioinmunoterapia (*por ejemplo*, 131-tositumomab), hidroxiclороquina, perifosina, inhibidor de SRC (*por ejemplo*, dasatinib), talidomida, inhibidor de PI3K delta (*por ejemplo*, CAL-101), retinoide (*por ejemplo*, fenretinida), antagonista de MDM2 (*por ejemplo*, RO5045337), plerixafor, inhibidor de Aurora cinasa (*por ejemplo*, MLN8237, TAK-901), inhibidor del proteasoma (*por ejemplo*, bortezomib), agente de direccionamiento a CD-19 (*por ejemplo*, MEDI-551, MOR208), inhibidor de MEK (*por ejemplo*, ABT-348), inhibidor de JAK-2 (*por ejemplo*, INCB018424), profármaco activado por hipoxia (*por ejemplo*, TH-302), paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de HSP90, inhibidor de AKT (*por ejemplo*, MK2206), inhibidor de HMG-CoA (*por ejemplo*, simvastatina), GNKG186, radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre y una combinación de estos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, prednisolona, dexametasona, vincristina, asparaginasa, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, tioguanina, mercaptopurina, clofarabina, anamcina liposomal, busulfano, etopósido, capecitabina, decitabina, azacitidina, topotecan, temozolomida), inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor de BCR/ABL (*por ejemplo*, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor multicitinasas (*por ejemplo*, sorafenib)), agente de direccionamiento a CD-20 (*por ejemplo*, rituximab), agente de direccionamiento a CD52 (*por ejemplo*, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (*por ejemplo*, STA-9090), inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus, rapamicina), inhibidor de JAK-2 (*por ejemplo*, INCB018424), inhibidor del receptor de HER2/neu (*por ejemplo*, trastuzumab), inhibidor del proteasoma (*por ejemplo*, bortezomib), metotrexato, asparaginasa, agente de direccionamiento a CD-22 (*por ejemplo*, epratuzumab, inotuzumab), inmunoterapia (*por ejemplo*, células asesinas inducidas por citocinas autólogas (CIK), AHN-12), blinatumomab, inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (*por ejemplo*, UCN-01), agente de direccionamiento a CD45 (*por ejemplo*, BC8), antagonista de MDM2 (*por ejemplo*, RO5045337), inmunotoxina (*por ejemplo*, CAT-8015, DT2219ARL), inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de STAT3 (*por ejemplo*, OPB-31121), inhibidor de PARP (*por ejemplo*, veliparib), EZN-2285, radioterapia, esteroides, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre o una combinación de estos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para usar en combinación para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, citarabina, daunorrubicina, idarubicina, clofarabina, decitabina, vosaroxina, azacitidina, clofarabina, ribavirina, CPX-351, treosulfán, elacitarabina, azacitidina), inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor de BCR/ABL (*por ejemplo*, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor multicitinasas (*por ejemplo*, midostaurina, SU 11248, quizartinib, sorafenib)), inmunotoxina (*por ejemplo*, gemtuzumab ozogamicina), proteína de fusión DT388IL3, inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, vorinostat, LBH589), plerixafor, inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus), inhibidor de SRC (*por ejemplo*, dasatinib), inhibidor de HSP90 (*por ejemplo*, STA-9090), retinoide (*por ejemplo*, bexaroteno), inhibidor de cinasa Aurora (*por ejemplo*, BI 811283), inhibidor de JAK-2 (*por ejemplo*, INCB018424), inhibidor de cinasa tipo Polo (*por ejemplo*, BI 6727), cenersen, agente de direccionamiento a CD45 (*por ejemplo*, BC8), inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (*por ejemplo*, UCN-01), antagonista de MDM2 (*por ejemplo*, RO5045337), inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus), LY573636-sodio, ZRx-101, MLN4924, lenalidomida,

inmunoterapia (*por ejemplo*, AHN-12), diclorhidrato de histamina, radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre y una combinación de estos.

5 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación para el tratamiento del mieloma múltiple (MM) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, melfalan, amifostina, ciclofosfamida, doxorubicina, clofarabina, bendamustina, fludarabina, adriamicina, SyB L-0501), talidomida, lenalidomida, dexametasona, prednisona, pomalidomida, inhibidor de proteasoma (*por ejemplo*, bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vacuna contra el cáncer (*por ejemplo*, GVAX), agente de direccionamiento a CD-40 (*por ejemplo*, SGN-40, CHIR-12.12), perfosina, ácido zoledrónico, inmunoterapia (*por ejemplo*, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, vorinostat, LBH589, AR-42), aplidina, inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (*por ejemplo*, PD-0332991, dinaciclib), trióxido arsénico, CB3304, inhibidor de HSP90 (*por ejemplo*, KW-2478), inhibidor de la tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor de EGFR (*por ejemplo*, cetuximab), inhibidor multicinasas (*por ejemplo*, AT9283)), inhibidor de VEGF (*por ejemplo*, bevacizumab), plerixafor, inhibidor de MEK (*por ejemplo*, AZD6244), IPH2101, atorvastatina, inmunotoxina (*por ejemplo*, BB-10901), NPI-0052, radioinmunoterapéutico (*por ejemplo*, itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan), inhibidor de STAT3 (*por ejemplo*, OPB-31121), MLN4924, inhibidor de la cinasa Aurora (*por ejemplo*, ENMD-2076), IMG901, ACE-041, inhibidor de CK-2 (*por ejemplo*, CX-4945), radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre y una combinación de estos.

20 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para usar en combinación para el tratamiento del cáncer de próstata incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (*por ejemplo*, docetaxel, carboplatino, fludarabina), abiraterona, terapia hormonal (*por ejemplo*, flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, ketoconazol, aminoglutetimida, abarelix, degarelix, leuprolida, goserelina, triptorelina, buserelina), inhibidor de tirosina cinasa (*por ejemplo*, inhibidor dual de la cinasa *por ejemplo*, lapatanib), inhibidor multicinasas (*por ejemplo*, sorafenib, sunitinib)), inhibidor de VEGF (*por ejemplo*, bevacizumab), TAK-700, vacuna contra el cáncer (*por ejemplo*, BPX-101, PEP223), lenalidomida, TOK-001, inhibidor del receptor de IGF-1 (*por ejemplo*, cixutumumab), TRC105, inhibidor de la cinasa Aurora A (*por ejemplo*, MLN8237), inhibidor del proteasoma (*por ejemplo*, bortezomib), OGX-011, radio inmunoterapia (*por ejemplo*, HuJ591-GS), inhibidor de HDAC (*por ejemplo*, ácido valproico, SB939, LBH589), hidroxiclороquina, inhibidor de mTOR (*por ejemplo*, everolimus), lactato de dovitinib, diindolilmetano, efavirenz, OGX-427, genisteína, IMC-3G3, bafetinib, CP-675.206, radioterapia, cirugía o una combinación de estos.

30 Las terapias de combinación se pueden administrar en combinación con una o más de las modalidades existentes para el tratamiento del cáncer, que incluyen, entre otras: cirugía; radioterapia (*por ejemplo*, terapia de haz externo que involucra radioterapia conformada tridimensional donde se diseña el campo de radiación, radiación local (*por ejemplo*, radiación dirigida a un objetivo u órgano preseleccionado), o radiación enfocada). La radiación enfocada se puede seleccionar del grupo que consiste en radiocirugía estereotáctica, radiocirugía estereotáctica fraccionada y radioterapia de intensidad modulada. La radiación enfocada puede tener una fuente de radiación seleccionada del grupo que consiste en un haz de partículas (protón), cobalto-60 (fotón) y un acelerador lineal (rayos X), *por ejemplo*, como se describe en el documento WO 2012/177624.

40 La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, que incluyen, entre otros, radioterapia de haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia" se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad proliferativa del tejido. El término pretende, sin limitación, incluir la exposición a isótopos radiactivos (*por ejemplo* At-211, 1-131, 1-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, como 1-125, 1-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, 1-125 como fuente sólida u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclido(s), *por ejemplo*, se puede producir una solución de I-125 o 1-131, o un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, como Au-198, Y-90. Además, el (los) radionúclido(s) puede(n) estar incorporado(s) en un gel o microesferas radiactivas.

Ácidos nucleicos

55 La descripción también presenta ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadenas pesada y ligera y CDR o bucles hipervariables de las moléculas de anticuerpo, como se describe en la presente descripción. El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en la presente, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (*por ejemplo*, una secuencia al menos aproximadamente 60 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en las tablas de la presente descripción.

Vectores

65 Además en la presente descripción se proporcionan vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en la presente. En una modalidad, los vectores comprenden nucleótidos que codifican

una molécula de anticuerpo descrita en la presente. En una modalidad, los vectores comprenden las secuencias de nucleótidos descritas en la presente. Los vectores incluyen, pero no se limitan a, un virus, plásmido, cósmido, fago lambda o un cromosoma artificial de levadura (YAC).

5 Se pueden emplear numerosos sistemas de vectores. Por ejemplo, una clase de vector utiliza elementos de ADN que se derivan de virus de animales tales como virus del papiloma bovino, virus del poliovirus, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (virus de sarcoma de Rous, MMTV o MOMLV) o virus SV40. Otra clase de vectores utiliza elementos de ARN derivados de virus de ARN como el virus del bosque de Semliki, el virus de la encefalitis equina oriental y los flavivirus.

10 Adicionalmente, las células que han integrado establemente el ADN en sus cromosomas pueden seleccionarse mediante la introducción de uno o más marcadores que permiten la selección de células huésped transfectadas. El marcador puede proporcionar, por ejemplo, prototrofia a un huésped auxotrófico, resistencia a biocidas (*por ejemplo*, antibióticos) o resistencia a metales pesados como el cobre o lo similar. El gen marcador de selección puede unirse directamente a las secuencias de ADN que se van a expresar o introducir en la misma célula mediante cotransformación. También pueden necesitarse elementos adicionales para una síntesis óptima de ARNm. Estos elementos pueden incluir señales de empalme, así como promotores transcripcionales, potenciadores y señales de terminación.

20 Una vez que el vector de expresión o la secuencia de ADN que contiene las construcciones se ha preparado para la expresión, los vectores de expresión pueden transfectarse o introducirse en una célula huésped apropiada. Se pueden emplear varias técnicas para lograr esto, tales como, por ejemplo, fusión de protoplastos, precipitación con fosfato de calcio, electroporación, transducción retroviral, transfección viral, pistola génica, transfección basada en lípidos u otras técnicas convencionales. En el caso de la fusión de protoplastos, las células se cultivan en medios y se seleccionan para la actividad apropiada.

25 Los expertos en la técnica conocen métodos y condiciones para cultivar las células transfectadas resultantes y para recuperar la molécula de anticuerpo producida, y pueden variarse u optimizarse dependiendo del vector de expresión específico y la célula huésped de mamífero empleada, sobre la base de la presente descripción.

30 Células

La descripción también proporciona células huésped que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo como se describe en la presente descripción, tal como células huésped genéticamente modificadas que pueden modificarse genéticamente mediante el uso de un casete de expresión. La frase "casete de expresión" se refiere a secuencias de nucleótidos, que son capaces de afectar la expresión de un gen en huéspedes compatibles con tales secuencias. Dichos casetes pueden incluir un promotor, un marco de lectura abierto con o sin intrones y una señal de terminación. También se pueden usar otros factores necesarios o útiles para efectuar la expresión, tales como, por ejemplo, un promotor inducible.

40 La descripción también proporciona células huésped que comprenden los vectores descritos en la presente.

La célula puede ser, entre otras, una célula eucariota, una célula bacteriana, una célula de insecto o una célula humana. Las células eucariotas adecuadas incluyen, pero sin limitación, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO, células HEK293, células BHK y células MDCKII. Las células de insecto adecuadas incluyen, pero sin limitación, células Sf9.

Los siguientes ejemplos ilustran la descripción y proporcionan modalidades específicas, sin embargo, sin limitar el alcance de la descripción.

50 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Efectos de los agentes dirigidos sobre la modulación de PD-L1

Este ejemplo evalúa los efectos de agentes terapéuticos seleccionados (*por ejemplo*, INC280, MEK162, LGX818 y LDK378) sobre la modulación de PD-L1 (CD274). Los agentes terapéuticos seleccionados se examinaron por PCR en tiempo real y citometría de flujo para determinar los niveles de PD-L1. Se observó que INC280, MEK162, LGX818 y LDK378 inhibieron significativamente a PD-L1 en células tumorales.

Regulación negativa de la proteína PD-L1 por parte de INC280

60 La expresión de PD-L1 (CD274) se analizó en líneas celulares de cáncer tratadas con INC280. Las células se obtuvieron de ATCC y se cultivaron *in vitro* siguiendo las instrucciones de ATCC. Las líneas celulares utilizadas se caracterizaron previamente por el Proyecto de enciclopedia de líneas celulares de cáncer (<http://www.broadinstitute.org/ccle/home>).

65 Las células sembradas en placas de cultivo de seis pocillos se trataron con el INC280 a diferentes concentraciones (10 nM, 100 nM y 1000 nM) durante 24, 48 y 72 horas. Se usó la misma cantidad de vehículo (DMSO) como control. Las células se lavaron con PBS y luego se cosecharon usando un raspador de células.

Para cada reacción, se tiñeron $0.5-1 \times 10^6$ células con 20 μ l de anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 humano -PE, clon M1H1 (BD) durante 30-60 minutos a 4 °C. Las células se lavaron dos veces y los datos se obtuvieron mediante el uso de un Canto II con el software FACSDiva (BD Bioscience). El análisis de datos se realizó mediante el uso del programa informático FlowJo (Tree Star). La intensidad de fluorescencia media (MFI) se determinó separando células individuales. Las células no teñidas se usaron como control de separación.

El tratamiento de células EBC-1 in vitro (cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con amplificación de cMET) con INC280 condujo a una regulación negativa significativa de la expresión superficial de PD-L1 como se observó mediante citometría de flujo (Figura 1). Los resultados presentados en la presente sugieren que INC280 funciona como un inhibidor de PD-L1/PD1.

INC280, MEK162, LGX818 y LDK378 regulan negativamente el ARNm de PD-L1

Los ensayos de RT PCR TaqMan se desarrollaron para detectar cambios en los niveles de expresión de PD-L1 (CD274) en líneas celulares y tumores de xenoinjerto. El ARNm se aisló de sedimentos de células congeladas o fragmentos tumorales usando el mini kit RNeasy de Qiagen. El ARN aislado se congeló a -80 °C. Se verificó la calidad del ARN y se cuantificó el ARN mediante el uso de un bioanalizador Agilent 2100 siguiendo el protocolo para el kit RNA 6000 Nano de Agilent. El ADNc se preparó con el uso de un kit de ARN a ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems).

Las reacciones de PCR en tiempo real se llevaron a cabo en 20 μ l de volumen total, incluidos 10 μ l de mezcla maestra para PCR Universal (Applied Biosystems), 1 μ l del conjunto de sonda/cebador para PD-L1 (CD274) humano (Applied Biosystems) y 8 μ l de ADNc. Cada muestra se corrió por triplicado. La cantidad de ADNc producido a partir de 25-50 ng de ARN en la reacción de transcripción inversa se usó en cada reacción de PCR. Debido a la diferencia en los niveles de ARNm entre PD-L1 y GAPDH, las dos reacciones de PCR en tiempo real se realizaron en tubos separados mediante el uso de la misma cantidad de ADNc. La reacción de PCR en tiempo real se realizó en el ciclo térmico C1000 (BioRad) con el siguiente programa de ciclos: una incubación de 10 minutos a 95 °C seguido de 40 ciclos de 95 °C durante 15 segundos y 60 °C durante 1 minuto. Después de que se completó la reacción, el Ct promedio de PD-L1 se normalizó en relación con cada valor de Ct de la reacción de referencia de GAPDH. Cada valor logarítmico normalizado se convirtió en un valor lineal.

La inhibición de la expresión de PD-L1 (ARNm) por INC280 se observó en un xenoinjerto de tumor Hs.746.T (célula de cáncer gástrico con amplificación y mutación cMET) (Figura 2). La inhibición del ARNm de PD-L1 por LDK378 se observó en H3122 (cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con translocación de ALK) *in vitro* (Figura 3). La regulación negativa del ARNm de PD-L1 por LGX818 y MEK162 se observó en modelos de xenoinjerto tumoral con tumores LOXIMV1 (melanoma mutante para BRAF, Figura 4) y HEYA8 (cáncer de ovario mutante para KRAF, Figura 5), respectivamente.

Los resultados presentados en la presente demuestran un papel de INC280, MEK162, LGX818 y LDK 378 en la regulación de las moléculas de puntos de control inmunitario en el cáncer. La inhibición observada de la expresión de PD-L1 por estos agentes sugiere que estos agentes dirigidos pueden tener actividades inmunomoduladoras, además de sus efectos sobre la señalización del cáncer. Por lo tanto, los resultados presentados en la presente sugieren que la administración de agentes dirigidos con inhibidores de los inhibidores de puntos de control inmunitario como PD1, PD-L1, LAG3 y/o TIM3 logrará una reversión más potente de la supresión inmunitaria mediada por puntos de control inmunitario.

Ejemplo 2: Estudio de escalado y expansión de dosis de la combinación de LDK (Certinib) y Nivolumab

La eficacia y la seguridad de la combinación de ceritinib (LDK378) y nivolumab se pueden evaluar en un estudio abierto, multicéntrico, de escalado y expansión de dosis. Además de la seguridad y la eficacia, también se puede evaluar la tolerabilidad y PK/PD de la combinación de ceritinib y nivolumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico, positivo para ALK. El estudio puede comenzar con un período de detección de hasta 28 días antes de la primera dosis de los medicamentos del estudio para evaluar la elegibilidad. El período de tratamiento puede comenzar el primer día del primer ciclo. Los ciclos son de 28 días.

El tratamiento con ceritinib y nivolumab puede continuar, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una toxicidad inaceptable que impida un tratamiento adicional y/o la progresión de la enfermedad.

En casos de progresión cerebral aislada u otra progresión local, los pacientes también pueden recibir radioterapia paliativa. El estudio puede incluir una fase de escalado de la dosis y una fase de expansión de la dosis.

1. Fase de escalado de dosis

La fase de escalado de la dosis del estudio puede evaluar la dosis máxima tolerada (MTD)/dosis recomendada para la expansión (RDE) de la combinación de ceritinib diario por vía oral con una comida baja en grasas y nivolumab intravenoso cada 2 semanas (Q2W) según las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) mediante el uso de un modelo de regresión logística bayesiano (BLRM). Por ejemplo, 12 pacientes están inscritos en esta fase del estudio. El nivel de dosis inicial de

ceritinib puede ser de 450 mg diarios y el nivolumab se administra a la dosis de 3 mg/kg Q2W. Los niveles de dosis provisionales son los siguientes:

- 5 – [Cohorte de dosis -1] ceritinib 300 mg + nivolumab (3 mg/kg)
- [Cohorte de 1ra dosis] ceritinib 450 mg + nivolumab (3 mg/kg)
- [Cohorte de 2da dosis] ceritinib 600 mg + nivolumab (3 mg/kg)

10 La MTD es la dosis más alta del fármaco de ambos agentes que no se espera que provoque DLT en más del 35 % de los pacientes tratados en las primeras 6 semanas de tratamiento. La MTD/RDE final recomendada para la combinación de ceritinib y nivolumab se basa en la recomendación del BLRM y en una evaluación general de la seguridad teniendo en cuenta la tolerabilidad y los datos farmacocinéticos de los ciclos posteriores a las dosis probadas. Si la MTD para la combinación de ceritinib y nivolumab no se establece después de la evaluación de todos los niveles de dosis planificados, incluidas las dosis objetivo de ceritinib (600 mg con comida baja en grasa) y nivolumab (3 mg/kg), la RDE se determina después de la evaluación de todos los datos de seguridad, PK y eficacia disponibles.

15 2. Fase de expansión de la dosis

Una vez que se ha declarado la MTD de la combinación y/o se determina la RDE, se evalúan otros pacientes en la fase de expansión del estudio a la dosis de combinación RDE. Por ejemplo, 60 pacientes se inscribieron en la fase de expansión del estudio. La fase de expansión evalúa la seguridad y la eficacia preliminar de la combinación de ceritinib y nivolumab en la RDE y consta de 2 brazos (aproximadamente 30 pacientes en cada brazo):

- 20 – Brazo 1: Tratamiento con inhibidor de ALK (Se permite un tratamiento previo con cualquier inhibidor de ALK, excepto ceritinib).
- 25 – Brazo 2: Virgen del inhibidor de ALK

El corte de los datos para el informe del estudio clínico primario puede ocurrir una vez que todos los pacientes en la fase de expansión hayan completado al menos 6 ciclos (24 semanas) de tratamiento o lo hayan interrumpido antes.

30 Ejemplo 3: Efectos de la combinación de LDK378 y Nivolumab en seres humanos

Ocho pacientes se inscribieron en la cohorte de primera dosis en el estudio tal como se describe en el Ejemplo 2 y a continuación se muestran los datos del único paciente con una evaluación tumoral válida. Se observó una respuesta parcial con este paciente. Se requiere una segunda evaluación para confirmar completamente la respuesta.

35 El paciente evaluado era un hombre caucásico de 64 años con CPCNP en etapa IV diagnosticado. Los sitios de la enfermedad incluyeron ganglios linfáticos pulmonares, suprarrenales y abdominales. El paciente recibió un régimen de quimioterapia previo de cisplatino y pemetrexed y logró una respuesta parcial. Otras afecciones médicas incluyen insuficiencia suprarrenal, prolapso de la válvula mitral, hipercolesterolemia y urolitiasis.

40 El paciente comenzó el tratamiento del estudio con LDK378 450 mg QD (oral), administrado con una comida baja en grasa, en combinación con Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas (intravenoso). 29 días después de la primera dosis de los medicamentos del estudio (combinación de LDK378 + Nivolumab), el paciente presentó fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos. La ecografía abdominal fue negativa, pero la tomografía computarizada (TC) del abdomen demostró pancreatitis aguda. Además, hubo elevaciones en lipasa, amilasa, ALT, AST, bilirrubina, ALP y GGT. El paciente fue hospitalizado y el tratamiento con la medicación del estudio LDK378 se interrumpió temporalmente. Se administró tratamiento con líquidos intravenosos, paracetamol, Contramal (clorhidrato de tramadol) y Litan (alizaprida). En los días siguientes, los resultados de laboratorio del paciente mejoraron y la afección del paciente mejoró; No hubo más quejas de dolor, fiebre, náuseas y vómitos. Todos los medicamentos de apoyo fueron suspendidos y el paciente fue dado de alta del hospital.

En una evaluación posterior en la clínica no hubo quejas (fiebre, vómitos, náuseas o dolor abdominal). Después de que el paciente fue dado de alta del hospital, el paciente no recibió analgésicos ni antieméticos. La química de la sangre mostró:

55 Lipasa y amilasa dentro de los límites normales, Gr1: bilirrubina, AST y ALT Gr2: Fosfatasa alcalina Grado 3: GGT 1 día después de la evaluación en la clínica se reinició LDK378 con una dosis reducida de 300 mg al día. El tratamiento con nivolumab se reinició aproximadamente una semana después.

60 El paciente había vomitado una vez sin náuseas o dolor abdominal. Estaba afebril aunque una vez tuvo fiebre de 38 grados. El paciente no tuvo quejas físicas.

Valores de laboratorio cuando se reinició Nivolumab: AST: 120 U/L, ALT: 139 U/L, Bilirrubina total 33 Umol/L, Fosfatasa Alcalina 551 U/L. La amilasa y la lipasa eran normales.

65 LDK378 se suspendió y se reinició nuevamente a una dosis de 300 mg.

Evaluación tumoral:

5 La tomografía computarizada en la primera evaluación del tumor demostró una disminución del 62,9 % en las lesiones diana en general en la glándula suprarrenal derecha y los ganglios linfáticos abdominales con respecto a la tomografía computarizada inicial. También hay una lesión no objetivo en el lóbulo inferior izquierdo del pulmón que se evaluó como presente.

10

Lesión objetivo por RECIST				
Localización	Adrenal, lesión núm. 1			
	Diámetro de la lesión			
Inicial	17 mm			
Evaluación tumoral	0 mm			
Localización	Otros ganglios linfáticos (abdominales), lesión núm. 2			
	Diámetro de la lesión			
Inicial	22 mm			
Evaluación tumoral	7 mm			
Localización	Otros ganglios linfáticos (abdominales), lesión núm. 3			
	Diámetro de la lesión			
Inicial	23 mm			
Evaluación tumoral	16 mm			
Lesión no objetivo por RECIST				
Localización	Pulmón, lóbulo inferior			
	Estado de la lesión			
Inicial	Presente			
Evaluación tumoral	Presente			
Localización	Otros ganglios linfáticos (abdominales)			
	Diámetro de la lesión			
Evaluación	22 mm			
Inicial	7 mm			

50

Ejemplo 4: Un estudio abierto de fase II, multicéntrico, de EGF816 en combinación con Nivolumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas mutado para EGFR

55

Los TKI de EGFR aprobados actualmente son eficaces en el CPCNP mutante de EGFR activado, sin embargo, casi todos los pacientes desarrollan resistencia. Aprovechar el sistema inmunitario para tratar pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es un nuevo y novedoso enfoque de tratamiento.

60

El tratamiento simultáneo con un inhibidor de puntos de control inmunitario junto con una terapia dirigida se considera seguro y se espera que dé como resultado respuestas duraderas y sostenidas. El nivolumab se combina con el TKI de EGFR de tercera generación, EGF816, en pacientes con CPCNP con T790M en EGFR que han desarrollado resistencia al tratamiento con TKI de EGFR. Se espera que la combinación de Nivolumab con el inhibidor de EGFR, EGF816, proporcione un beneficio clínico sostenido a los pacientes con CPCNP cuyos tumores se han vuelto resistentes al tratamiento con TKI de EGFR al adquirir la mutación T790M mediante la estimulación del sistema inmunitario del huésped e inhibir T790M en EGFR.

65

Este estudio es un estudio abierto, multicéntrico y de fase II de EGF816 en combinación con Nivolumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas mutado en EGFR, por ejemplo, pacientes con CPCNP que reciben la atención estándar (es decir, erlotinib o gefitinib para CPCNP mutante de EGFR).

Una dosis ilustrativa de EGF816 es 150 mg qd en una dosis diaria continua para EGF816 (formulación en cápsula). También se pueden usar diferentes dosis de EGF816. EGF816 se administra antes de Nivolumab. Debe pasar un mínimo de 1 hora desde el momento de la administración de EGF816 hasta la administración de Nivolumab.

5 La dosis y el esquema de Nivolumab es de 3 mg/kg cada 2 semanas. Esta selección de dosis y esquema se basa en los resultados de los análisis de seguridad, eficacia y exposición-respuesta obtenidos de los estudios. Esta dosis y esquema de Nivolumab se ha combinado de manera segura con otros inhibidores de EGFR (por ejemplo, Erlotinib) a dosis registradas, así como con otras terapias estándar de atención.

10 Este es un estudio abierto de fase II, multicéntrico, de pacientes con CPCNP avanzado.

Los pacientes se asignan en función del estado de EGFR, por ejemplo, CPCNP EGFR-T790M.

15 Los pacientes adecuados pueden ser pacientes con CPCNP EGFR-T790M avanzado, recurrente o metastásico/no reseccable que recibe la atención estándar (es decir, erlotinib, gefitinib u otro TKI de EGFR aprobado).

20 El estado de mutación del EGFR puede determinarse mediante pruebas disponibles en la técnica, por ejemplo, la prueba para EGFR theascreen® de QIAGEN. El kit de PCR RGQ para EGFR theascreen es un ensayo de PCR en tiempo real cualitativo aprobado por la FDA para la detección de mutaciones específicas en el oncogén EGFR. La evidencia de la mutación del EGFR puede obtenerse a partir de datos locales existentes y pruebas de muestras tumorales. El estado de mutación del EGFR puede determinarse a partir de cualquier tejido tumoral disponible.

Los pacientes son tratados de la siguiente manera:
EGF816 se administra antes de nivolumab + Nivolumab
25 Un ciclo se definirá como 28 días.

Al menos seis pacientes de cada grupo constituyen una cohorte de monitoreo de seguridad para ese grupo.

30 Para cada cohorte, los pacientes reciben tratamiento con cualquiera de Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas y EGF816 a 150 mg cada día (una vez al día).

Como parte de la cohorte de monitoreo de seguridad, el perfil PK de estado estacionario para EGF816 se recoge en el Ciclo 1 día 15; y las muestras mínimas para Nivolumab se recolectan en el Ciclo 1, Día 15.

35 El período de tratamiento comienza en el Ciclo 1 Día 1. El tratamiento del estudio se administra durante ciclos de 28 días. Los pacientes son tratados hasta una toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad, interrupción del tratamiento a consideración del investigador o retirada del consentimiento.

Tabla 2: Objetivos de prueba y criterios de valoración relacionados

40

Objetivo	Criterio de valoración
Principal	
Estimar la actividad clínica de Nivolumab en combinación con EGF816	Calificación de PFS en 6 meses mediante el uso de RECIST versión 1.1 (calificación de PFS en 6 meses = 6 ciclos = 168 días)
Secundario	
Evaluar la actividad antitumoral preliminar de EGF816 y Nivolumab	ORR, DCR, otras medidas de PFS, OS
Caracterizar la seguridad y la tolerabilidad de EGF816 y Nivolumab	Seguridad, incidencia y gravedad de los efectos adversos, incluidos los cambios en los valores de hematología y química, signos vitales y ECG
	Tolerabilidad: Interrupciones de dosis, reducciones e intensidad de la dosis.
Evaluar la PK de EGF816 y Nivolumab en la combinación	Parámetros PK de Nivolumab y EGF816 como C _{máx} , AUC y C _{mín}
Exploratorio	
Explorar la correlación de PD-L1 inicial y otros niveles de moléculas de puntos de control inmunitario en relación con la progresión de la enfermedad	Niveles iniciales de PD-L1 y otras moléculas de puntos de control inmunitario en el tumor

Tabla 3: Dosis y esquema de tratamiento

Tratamientos del estudio	del	Forma farmacéutica y vía de administración	Dosis	Frecuencia y/o régimen
EGF816		Cápsula para uso oral	150 mg	Diariamente
Nivolumab		Solución para inyección	3 mg/kg	Cada dos semanas

5

10

Listado de secuencias

<110> NOVARTIS AG

15

<120> TERAPIAS DE COMBINACIÓN

<130> C2160-7005WO

<140>

20

<141>

<150> 62/199,030

<151> 2015-07-30

25

<150> 62/119,060

<151> 2015-02-20

<150> 62/059,788

<151> 2014-10-03

30

<150> 62/050,116

<151> 2014-09-13

<160> 7

35

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 5

40

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<221> fuente

45

<223> /nota="Descripción de Desconocido: péptido con motivo de PD-1 "

<400> 1

Met Tyr Pro Pro Tyr
1 5

50

<210> 2

<211> 440

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

60

<400> 2

65

ES 2 771 926 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

ES 2 771 926 T3

290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

35

<210> 3
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

45

<400> 3

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

ES 2 771 926 T3

50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

40 <210> 4
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

50 <400> 4

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

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

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

ES 2 771 926 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35

<210> 5
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

45

<400> 5
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

50

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

55

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

ES 2 771 926 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40

<210> 6
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

50

<400> 6

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

55

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ES 2 771 926 T3

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

20

<210> 7

<211> 110

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 7

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

35

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

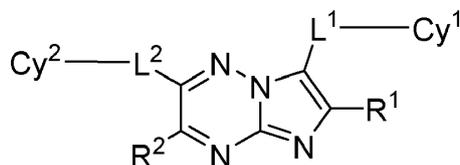
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende Nivolumab y un inhibidor de c-Met para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, en donde el inhibidor de c-MET tiene la estructura:



en donde:

L¹ es (CR⁴R⁵)_m, en donde R⁴ y R⁵ son independientemente H y m es 1;

Cy¹ es heteroarilo;

R¹ es H;

R² es H;

L² es (CR⁷R⁸)_r, en donde r es 0; y

Cy² es arilo sustituido con 2 W'-X'-Y'-Z';

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, halo, OH, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, CN y NO₂;

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de C al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, CN y NO₂; W' está independientemente ausente o se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, O, S, NR^h, CO, COO, CONR^h, SO, SO₂, SONR^h y NR^hCONRⁱ, en donde cada uno de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y C₂₋₆ alquino está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, OH, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino y C₂₋₈ dialquilamino;

X' está independientemente ausente o se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₈ alcoxialquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, C₂₋₈ alcoxialcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, C(O)ORⁱ, C(O)NR^hRⁱ, amino, C₁₋₆ alquilamino y C₂₋₈ dialquilamino;

Y' está independientemente ausente o se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y C₂₋₆ alquino está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, OH, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino y C₂₋₈ dialquilamino;

Z' se selecciona independientemente de H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR⁹)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR⁹)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR⁹)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR⁹)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

en donde dos -W'-X'-Y'-Z' adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo de cicloalquilo condensado de 4-20 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado de 4-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NF^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR⁹)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR⁹)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^{a2} y R^{a3} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

R^{b2} y R^{b3} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo,

heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

R^{c2} y R^{d2} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheteroarilo, biarilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilarilo, y biheteroarilo, en donde dicho C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheteroarilo, biarilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilarilo, y biheteroarilo se sustituye cada uno opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxialquilo, cianoalquilo, arilo, heteroarilo, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alcoxialquilo y alcoxialcoxi;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxialquilo, cianoalquilo, arilo, heteroarilo, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alcoxialquilo y alcoxialcoxi;

R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;

R^{e2} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, (C₁₋₆ alcoxi)-C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo;

R^{f2} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

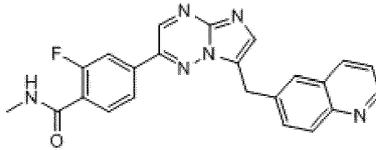
R^g es H, CN y NO₂;

R^h y Rⁱ se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₆ alquilo;

R^j es H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

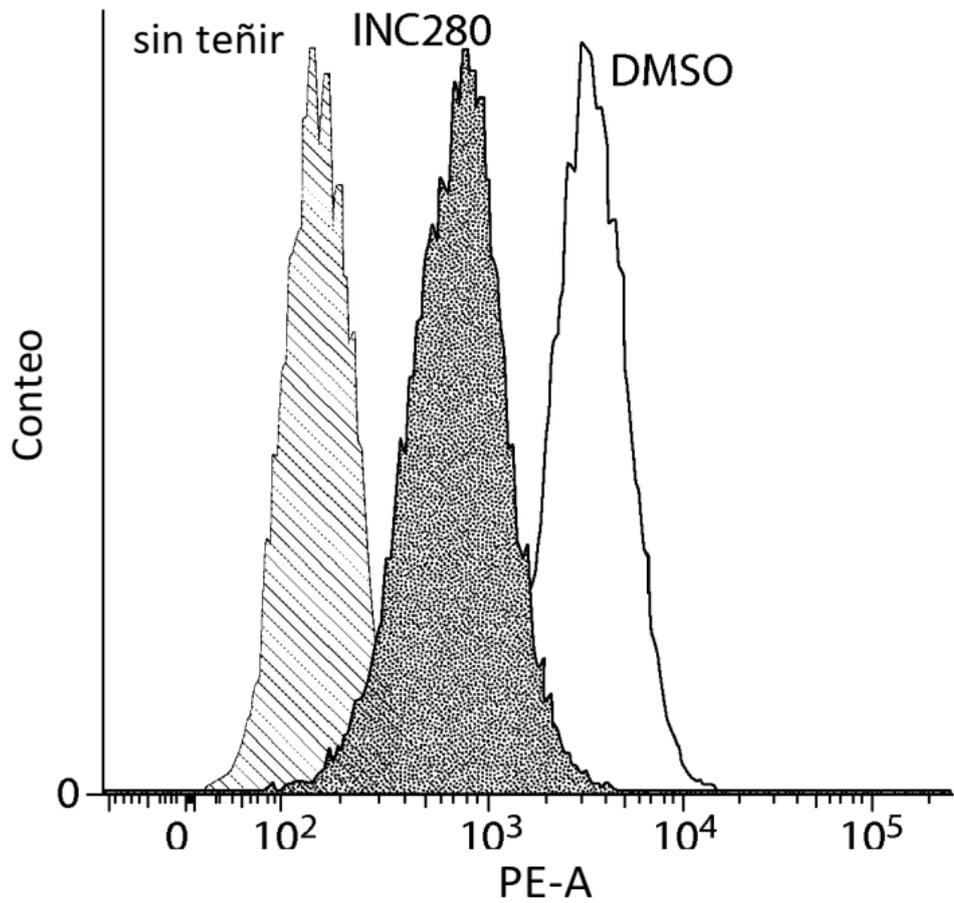
2. La combinación para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde el cáncer se trata mediante la reducción del crecimiento, la supervivencia o la viabilidad, o todos los anteriores, de una célula cancerosa.
3. La combinación para usar de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde: el Nivolumab y el inhibidor de c-MET se administran juntos en una sola composición o se administran por separado en dos o más composiciones o formas de dosificación diferentes; y/o el Nivolumab se administra simultáneamente con, antes o después del inhibidor de c-Met.
4. La combinación para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el cáncer es: un tumor sólido, o un tumor de tejido blando elegido entre un cáncer hematológico, una leucemia, un linfoma o un mieloma, o una lesión metastásica de cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente; un tumor sólido de pulmón, mama, ovarios, tejido linfoide, gastrointestinal, anal, genitales y sistema genitourinario, renal, urotelial, células de vejiga, próstata, faringe, SNC, cerebro, células neurales o gliales, cabeza y cuello, piel, melanoma, páncreas, colon, recto, carcinoma de células renales, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, intestino delgado o esófago; o un cáncer hematológico elegido entre un linfoma de Hodgkin, un linfoma no Hodgkin, una leucemia linfocítica o una leucemia mieloide.
5. La combinación para usar de conformidad con la reivindicación 4, en donde el inhibidor de c-Met es INC280, y en donde el cáncer es un tumor sólido, un cáncer de pulmón, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un glioblastoma multiforme, un cáncer renal o un cáncer de hígado.
6. La combinación para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el Nivolumab se administra por inyección, opcionalmente por vía subcutánea o intravenosa, a una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg, opcionalmente, una vez por semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas, opcionalmente en donde
 - (i) el Nivolumab se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a 3 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg o 3 mg/kg, cada dos semanas; o
 - (ii) el Nivolumab se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg a intervalos de 3 semanas.

7. La combinación para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:
 el inhibidor de c-Met es INC280 y se administra a una dosis oral de aproximadamente 100 a 1000 mg,
 aproximadamente 200 mg a 900 mg, aproximadamente 300 mg a 800 mg, o aproximadamente 400 mg a 700 mg,
 aproximadamente 400 mg, 500 mg o 600 mg; cada dos días, diariamente, dos o tres veces al día o en donde
 INC280 se administra a una dosis oral de aproximadamente 400 a 600 mg dos veces al día.
8. Una composición que comprende Nivolumab y un inhibidor de c-MET, en donde el inhibidor de c-MET es como se
 define en la reivindicación 1,
 opcionalmente en donde la composición comprende una o más composiciones o formas de dosificación.
9. La combinación para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición de la
 reivindicación 8, en donde el inhibidor de c-MET es INC280, en donde INC280 es 2-fluoro-N-metil-4-[7-(quinolin-6-
 ilmetil)imidazo [1,2-b] [1,2,4] triazin-2-il]benzamida que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

**INC280 regula negativamente la exp. de PDL1
(CPCNP cMET^{amp}, EBC-1)**



Expresión de PDL1 por citometría de flujo

FIG. 1

**INC280 sobre el ARNm de CD274 en Hs746.T
(cMET mut/amp GC)**

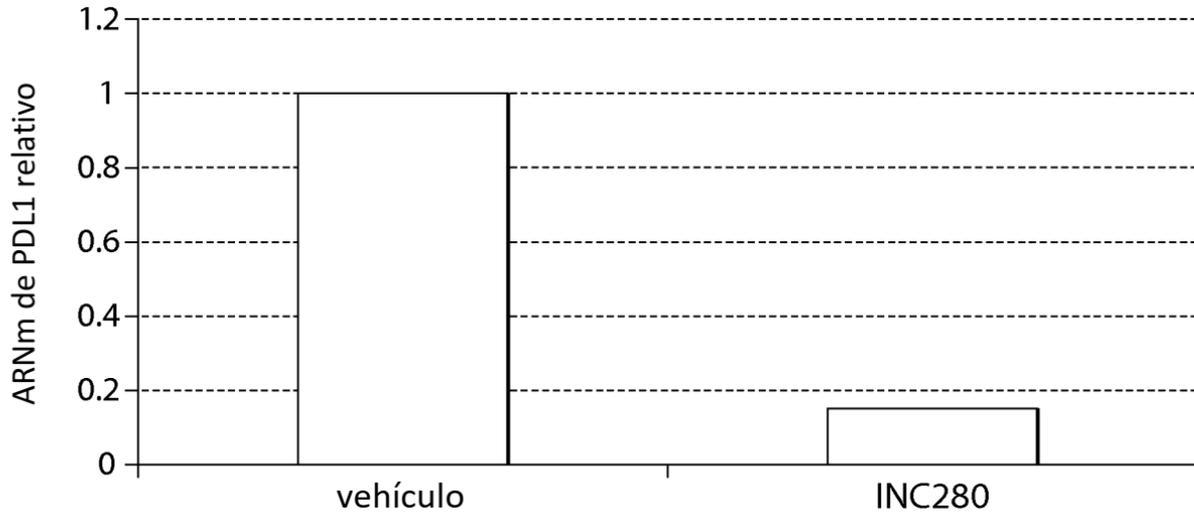


FIG. 2

Cambio del ARNm de CD274 en H3122 tras el tratamiento con LDK378

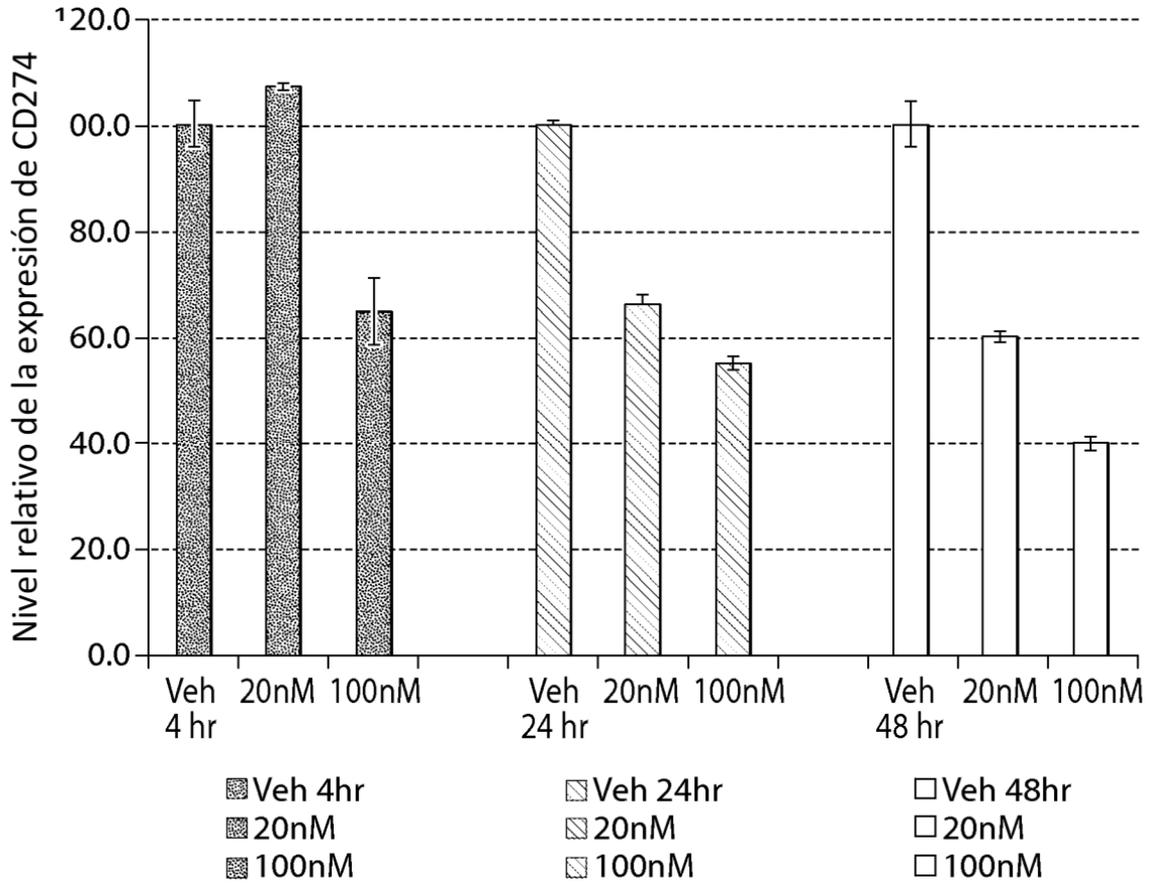


FIG. 3

**LGX818 sobre el ARNm de PDL1 en LOXIMV1
(melanoma de b-rafmut)**

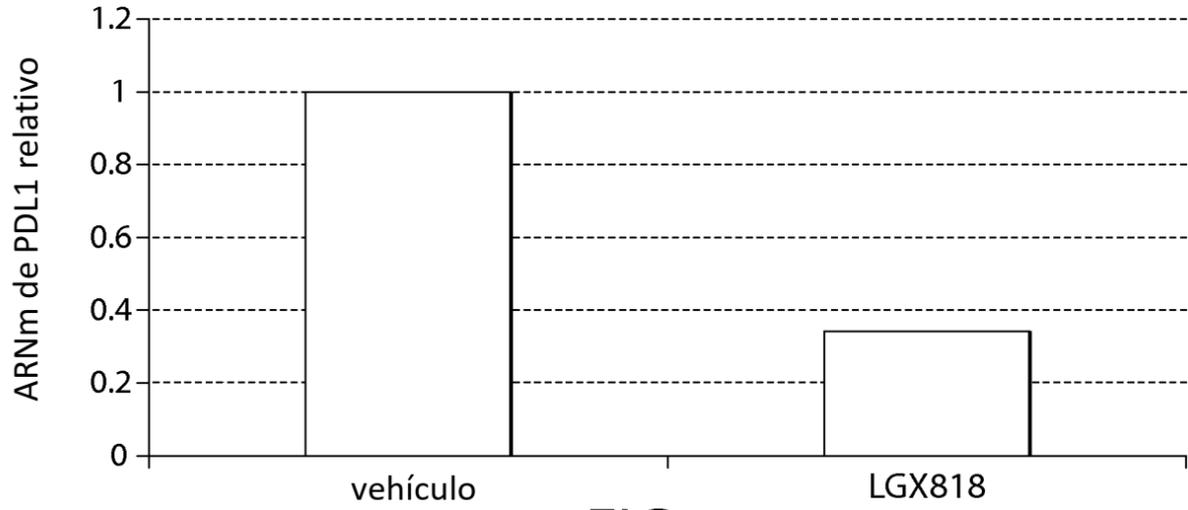


FIG. 4

**MEK162 sobre el ARNm de CD274 en HEYA8
(Kras mut)**

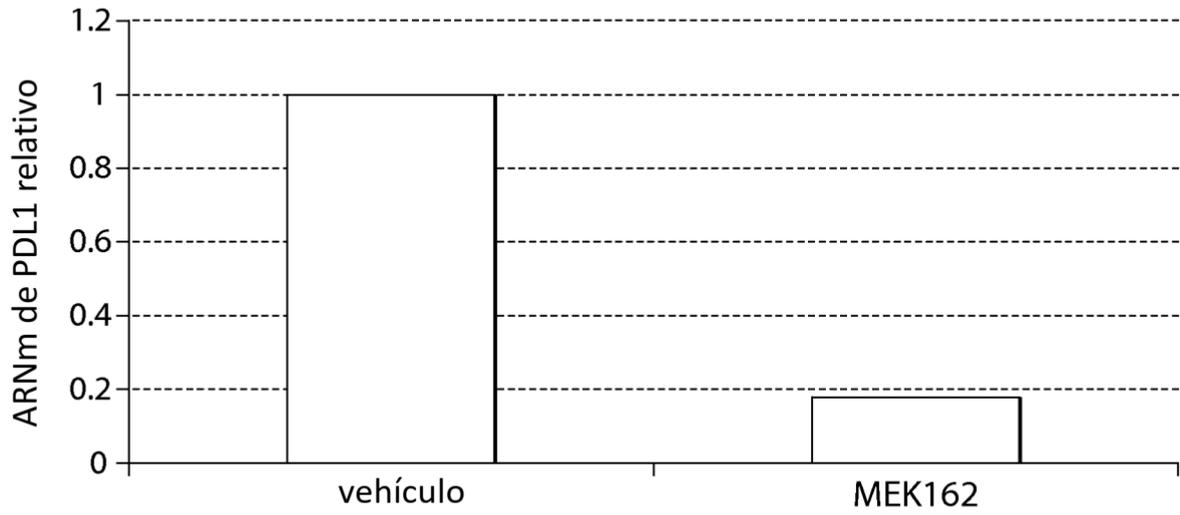


FIG. 5

Ciclo 1 y más

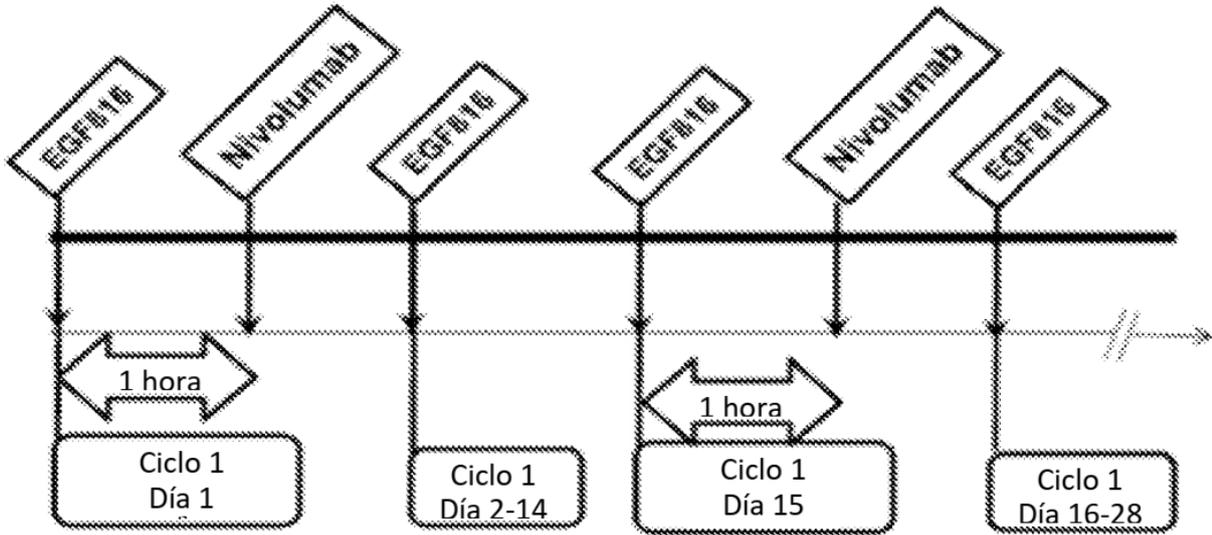


FIG. 6