

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 448**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2015 PCT/US2015/053799**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16054555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2015 E 15782164 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3200775**

54 Título: **Terapias de combinación**

30 Prioridad:

03.10.2014 US 201462059832 P

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

21.07.2020

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CAO, ZHU, ALEXANDER;
RONG, XIANHUI;
PINZON-ORTIZ, MARIA, CONSUELO;
LONGMIRE, TYLER y
LEE, BENJAMIN, HYUN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 774 448 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. et al. (2007) *Neurotherapeutics* 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Primero, un antígeno que se ha dispuesto en la superficie de las células que presentan antígeno (APC) se presenta a una célula T CD4+ nultratada específica de antígenos. Dicha presentación suministra una señal a través del receptor de células T (TCR) que dirige a las células T a iniciar una respuesta inmunitaria específica al antígeno presentado. En segundo lugar, varias señales coestimuladoras e inhibitoras mediadas a través de interacciones entre el APC y las distintas moléculas de la superficie de las células T desencadenan la activación y 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 co-inhibidores. 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 inmunidad a uno mismo (Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) *J. Exp. Med.* 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets* 8:279-288). 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. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (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. et al. (2003) *Immunolog. Res.* 28(1):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-548). CD28 se expresa constitutivamente en la superficie de las células T (Gross, J., et al. (1992) *J. Immunol.* 149: 380-388), mientras que la expresión de CTLA-4 se regula al alza rápidamente después de la activación de las células T (Linsley, P. et al. (1996) *Immunity* 4: 535-543).

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

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

El gen PD-1 codifica una proteína transmembrana tipo I de 55 kDa (Agata et al. (1996) *Int Immunol.* 8: 765-72). Aunque estructuralmente 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 por disminución la activación de las células T al unirse a PD-1 (Freeman et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192: 1027-34; Carter et al. (2002) *Eur. J. Immunol.* 32: 634-43). Tanto PD-L1 como PD-L2 son homólogos B7 que se unen a PD-1, pero no se unen a otros miembros de la familia CD28. PD-L1 es abundante en una variedad de cánceres humanos (Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8: 787-9).

La PD-1 se conoce como una proteína inmunoinhibidora que regula negativamente las señales de TCR (Ishida, Y. et al. (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745). La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede actuar como un criterio de valoración inmunitaria, 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 inmunitaria por células cancerosas (Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al. (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). La supresión inmunitaria se puede revertir al inhibir la interacción local de PD-1 con PD-L1 o PD-L2; el efecto es aditivo cuando también se bloquea la interacción de PD-1 con PD-L2 (Iwai et al. (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown et al. (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66).

El documento WO-A-2015/112900 (fecha de publicación el 30 de julio de 2015; fecha de prioridad reivindicada más temprana el 24 de enero de 2014) describe las moléculas de anticuerpos que se unen específicamente a PD-1. Las moléculas de anticuerpos anti-PD-1 se pueden utilizar para tratar, prevenir y/o diagnosticar afecciones y trastornos cancerosos o infecciosos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpo, con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 utilizadas solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas.

Dada la importancia de las rutas del criterio de valoración inmunitaria en la regulación de una respuesta inmunitaria, subsiste la necesidad de desarrollar nuevas terapias combinadas que activen el sistema inmunitario.

Resumen

5

La presente invención se define por las reivindicaciones. La invención proporciona terapias de combinación y composiciones que comprenden un anticuerpo anti-PD-1 seleccionado de Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab, y LCL161, en el que LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las combinaciones descritas en el presente documento pueden proporcionar un efecto beneficioso, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer, tal como un efecto anticancerígeno mejorado, toxicidad reducida y/o efectos secundarios reducidos. Por ejemplo, el inmunomodulador, el segundo agente terapéutico, o ambos, se pueden administrar a una dosificación menor de la que se requeriría 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, que incluyen el cáncer, utilizando las terapias de combinación mencionadas anteriormente. La combinación también se proporciona para uso en un método para tratar un trastorno de hematopoyesis en un sujeto.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la invención ofrece la combinación de la invención para uso en un método para tratar (por ejemplo, inhibir, reducir, aliviar, o prevenir) una afección o trastorno proliferativo (por ejemplo, un cáncer) en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto el inmunomodulador (Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab) y el segundo agente terapéutico, LCL161 en el que el LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tratando de esta manera la afección o trastorno proliferativo (por ejemplo, el cáncer). El inmunomodulador es Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab, inhibidores de la molécula de PD1 de criterio de valoración inmunitaria. El segundo agente terapéutico es el LCL161 inhibidor de IAP, en el que el LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La combinación del inmunomodulador y el segundo agente se pueden administrar juntos en una sola composición o se administran por separado en dos o más diferentes composiciones, por ejemplo, una o más composiciones o formas de dosificación como se describe en este documento. La administración del inmunomodulador y el segundo agente puede estar en cualquier orden. Por ejemplo, el inmunomodulador se puede administrar concurrentemente con, antes de, o posterior a, el segundo agente.

En otro aspecto, la divulgación ofrece un método para reducir una actividad (por ejemplo, crecimiento, supervivencia, o viabilidad, o todos), de una célula proliferativa (por ejemplo, un cáncer). El método incluye poner en contacto la célula con el inmunomodulador y el segundo agente terapéutico, reduciendo de esta manera una actividad en la célula. El inmunomodulador es Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab, inhibidores de la molécula de PD1 de criterio de valoración inmunitaria. El segundo agente terapéutico es el LCL161 inhibidor de IAP en el que el LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento se pueden utilizar in vitro. Por ejemplo, ensayos basados en hPBMc in vitro se pueden utilizar para cribar las señales de combinación de los inmunomoduladores y segundos agentes terapéuticos, como se divulga, por ejemplo, en Wang, C. et al. (2014) Cancer Immunology Research 2:846-856. En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento se pueden utilizar in vivo, por ejemplo, en un sujeto o modelo animal o como parte de un protocolo terapéutico. El contacto de la célula con el inmunomodulador y el segundo agente puede estar en cualquier orden. En ciertas realizaciones, la célula se pone en contacto con el inmunomodulador concurrentemente, antes de, o posterior a, el segundo agente. En algunas realizaciones, el método descrito en este documento se utiliza para medir la infiltración de linfocitos tumorales (TLI) in vitro o in vivo, como se divulga, por ejemplo, en Frederick, D.T. et al. (2013) Clinical Cancer Research 19:1225-31.

En algunas realizaciones divulgadas, el método incluye poner en contacto la célula con el inmunomodulador y el segundo agente terapéutico, en un modelo animal. En algunas realizaciones divulgadas, el modelo animal tiene una mutación que inhibe o activa IAP, el receptor EGF, cMET, ALK, CDK4/6, PI3K, BRAF, receptor FGF, MEK, y/o BCR-ABL. En una realización divulgada de ejemplo, un modelo animal es un modelo de ratón implantado con Carcinoma de colon murino MC38. En otra realización de ejemplo, un modelo animal es un modelo de ratón con una isoforma p110δ inactivada de quinasa PI3 (por ejemplo, p110δ^{D910A}) como se divulga, por ejemplo, en Ali, K., et al., (2014) Nature 510:407-411.

En algunas realizaciones, un fenotipo inmunitario se determina al medir uno o más de expresión, activación, señalización, citometría de flujo, análisis de ARNm, niveles de citoquina y/o inmunohistoquímica. En algunas realizaciones, el fenotipo inmunitario se determina de forma sistemática, por ejemplo, en los PBMC. En algunas realizaciones, el fenotipo inmunitario se determina in situ, por ejemplo, en células de tumor. En algunas realizaciones, uno o más de los siguientes parámetros se caracterizan para determinar un fenotipo inmunitario: inducción del criterio de valoración inmunitaria; nivel de macrófagos M1 en relación con nivel de macrófagos M2; nivel de células T efectoras en relación con nivel de células T reguladoras; y/o nivel de células T_{H1} en relación con células T_{H2/17}.

En otro aspecto, la invención ofrece una composición, o un kit que comprende una o más composiciones, formulaciones o formulaciones de dosificación, que comprenden el inmunomodulador y el segundo agente terapéutico. El inmunomodulador es Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab, inhibidores de la molécula de PD1 de criterio de valoración inmunitaria. El segundo agente terapéutico es el LCL161 inhibidor de IAP en el que el LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, la composición comprende un portador farmacéuticamente aceptable. El inmunomodulador y el segundo agente pueden estar presentes en una sola composición o como dos o más diferentes composiciones. El inmunomodulador y el segundo agente se pueden administrar a través de la misma ruta de administración o a través de diferentes rutas de administración. En una realización, la combinación farmacéutica comprende el inmunomodulador y el segundo agente de forma separada o juntos.

En una realización, la composición, formulación o combinación farmacéutica es para uso como una medicina, por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento). En algunas realizaciones, el inmunomodulador y el segundo agente se administran concurrentemente, por ejemplo, independientemente al mismo tiempo o dentro de un intervalo de tiempo superpuesto, o por separado dentro de intervalos de tiempo. En ciertas realizaciones, el intervalo de tiempo permite que el inmunomodulador y el segundo agente se activen conjuntamente. En una realización, la composición, formulación o combinación farmacéutica incluye una cantidad que es conjuntamente terapéuticamente efectiva para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento.

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

Las características o realizaciones adicionales de los métodos, composiciones, formulaciones de dosificación y kits descritos en el presente documento incluyen uno o más de los siguientes: El inmunomodulador es Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab, inhibidores de la molécula de PD1 de criterio de valoración inmunitaria.

Este inhibidor de la señal inhibidora es un anticuerpo que se une a la molécula inhibidora, por ejemplo, es un anticuerpo que se une a PD-1.

En un aspecto divulgado, una molécula de anticuerpo es un anticuerpo completo o fragmento del mismo (por ejemplo, un Fab, F(ab')₂, Fv, o un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv)). En aún otros aspectos, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada (Fc) seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, y IgE; particularmente, seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4, más particularmente, la región constante de cadena pesada de IgG1 o IgG4 (por ejemplo, IgG1 o IgG4 humana). En una realización, la región constante de cadena pesada es IgG1 humana o IgG4 humana. En una realización, la región constante se altera, por ejemplo, muta, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o reducir uno o más de: unión al receptor de Fc, glucosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, función de célula efectora, o función de complemento).

En ciertos aspectos divulgados, la molécula de anticuerpo está en la forma de una molécula de anticuerpo biespecífica o multiespecífica. En un aspecto divulgado, la molécula de anticuerpo biespecífica tiene una primera especificidad de unión a PD-1 o PD-L1 y una segunda especificidad de unión, por ejemplo, una segunda de unión a TIM-3, LAG-3, o PD-L2. En una realización la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y TIM-3. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y LAG-3. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5). En otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y CEACAM-1. En aún otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y CEACAM-3. En todavía otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1. En todavía otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y PD-L2. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a TIM-3 y LAG-3. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) y LAG-3. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) y TIM-3. Cualquier combinación de las moléculas mencionadas anteriormente se puede realizar en una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, un anticuerpo trispecifico que incluye una primera especificidad de unión a PD-1 o PD-L1, y una segunda y tercera especificidades de unión a dos o más de: TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), LAG-3, o PD-L2.

En ciertas realizaciones divulgadas, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, PD-1 humano. En otro aspecto divulgado, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, PD-L1 humano. En un aspecto, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 es una molécula de anticuerpo para PD-1 o PD-L1. El inhibidor de PD-1 o PD-L1 se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) o CTLA-4. En un aspecto de ejemplo de la divulgación, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En otro aspecto, el inhibidor de PD-1 o PD-L1,

por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En aún otros aspectos, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1, se administra en combinación con un inhibidor LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, y un inhibidor TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En otro aspecto, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otro aspecto, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otro aspecto, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-3. En otro aspecto, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5. Otras combinaciones de inmunomoduladores con un inhibidor PD-1 (por ejemplo, uno o más de PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR) también están dentro de la presente divulgación. Cualesquiera de las moléculas de anticuerpo conocidas en técnica o divulgadas en este documento se pueden utilizar en las combinaciones mencionadas anteriormente de inhibidores de la molécula de criterio de valoración.

Inhibidores de ejemplo de moléculas de criterio de valoración inmunitaria

De acuerdo con la invención, el inhibidor PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 seleccionado de Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab.

En algunas realizaciones de 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. 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 PD-1. El nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en los documentos US 8,008,449 y WO2006/121168.

En otras realizaciones de la invención, el anticuerpo anti-PD-1 es Pembrolizumab. 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 divulga, por ejemplo, en Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369(2): 134-44, WO2009/114335 y US 8,354,509.

En algunas realizaciones de la invención, el anticuerpo anti-PD-1 es 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 divulgan en el documento WO2009/101611. Otros anticuerpos anti-PD-1 se describen en los documentos US 8.609.089, US 2010028330 y/o US 20120114649. Otros anticuerpos anti-PD-1 incluyen AMP 514 (Amplimmune).

En algunos aspectos de la divulgación, el inhibidor de PD-1 es una inmuno adhesina (por ejemplo, una inmuno adhesina que comprende una porción de unión extracelular o PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina)). En algunos aspectos, el inhibidor de PD-1 es AMP-224.

En algunos aspectos divulgados, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el inhibidor anti-PD-L1 se elige entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105.

En un aspecto divulgado, el inhibidor de PD-L1 es MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO2007/005874.

En un aspecto divulgado, el inhibidor de PD-L1 es YW243.55.S70. El anticuerpo YW243.55.S70 es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634 (secuencias de región variable de la cadena pesada y ligera mostradas en las SEQ ID Nos 20 y 21, respectivamente, del documento WO 2010/077634).

En un aspecto descrito, el inhibidor de PD-L1 es MDPL3280A (Genentech/Roche). MDPL3280A es un anticuerpo monoclonal IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos contra PDL1 se divulgan en la Patente de Estados Unidos No. 7,943,743 y la Publicación de Estados Unidos No.: 20120039906.

En otros aspectos divulgados, el inhibidor de PD-L2 es AMP-224. AMP-224 es un receptor soluble de fusión Fc PD-L2 que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1 (B7-DCI; Amplimmune; por ejemplo, divulgado en el documento WO2010/027827 y WO2011/066342).

En un aspecto divulgado, el inhibidor LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En un aspecto, el inhibidor LAG-3 es BMS-986016, divulgado en más detalle en este documento a continuación.

65

En un aspecto divulgado, el inhibidor TIM-3 es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 como se describe en este documento.

Uno o más de los inhibidores de moléculas de criterio de valoración inmunitaria se divulgan en combinación con uno o más de los segundos agentes divulgados en la Tabla 1, como se ejemplifica más específicamente a continuación. En aspectos, el segundo agente se selecciona de uno o más de:

- 1) (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida;
- 2) ((1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 30S, 32S, 35R)-1,18-dihidroxi-12-((1R)-2-((1S, 3R, 4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxiciclohexil)-1-metiletil)-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentaona);
- 3) (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3ona;
- 4) N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida;
- 5) anticuerpo monoclonal anti-HER3 o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una VH de la SEQ ID NO: 141 y VL de la SEQ ID NO: 140, como se describe en el documento U.S. 8,735,551;
- 6) (E)-N-hidroxi-3-(4-((2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil)amino)metil)fenil) acrilamida;
- 7) (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo; y/o
- 8) (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico.

De acuerdo con la invención, el segundo agente es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Terapias de combinación de ejemplo

En una realización de la invención, el inhibidor de PD-1 es Nivolumab (Registro CAS No: 946414-94-4) divulgado en por ejemplo, el documento US 8,008,449, y que tiene una secuencia divulgada en este documento, por ejemplo, una secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 2 y una secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 3 (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% idéntica o mayor a la secuencia especificada).

En otra realización de la invención, el inhibidor de PD-1 es Pembrolizumab divulgado en, por ejemplo, los documentos US 8,354,509 y WO 2009/114335, y que tiene una secuencia divulgada en este documento, por ejemplo, una secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 4 y una secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 5 (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% idéntica o mayor a la secuencia especificada).

En un aspecto de la divulgación, el inhibidor de PD-L1 es MSB0010718C (también denominado como A09-246-2) divulgado en, por ejemplo, el documento WO 2013/0179174, y que tiene una secuencia divulgada en este documento, por ejemplo, una secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 6 y una secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 7 (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% idéntica o mayor a la secuencia especificada).

En ciertas realizaciones, el inhibidor PD-1, por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, Nivolumab) se utiliza en un método o composición descrita en este documento. Por ejemplo, el anticuerpo PD-1 (Nivolumab o Pembrolizumab o Pidilizumab) se utiliza en combinación con el inhibidor de Apoptosis (IAP) inhibidor LCL161 en el que el LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto, una o más de las combinaciones mencionadas anteriormente se utilizan para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento (por ejemplo, un cáncer divulgado en la Tabla 1). Cada una de estas combinaciones se discute con más detalle a continuación..

En un aspecto, el inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (sola o en combinación con otros inmunomoduladores) se utiliza en combinación con el inhibidor IAP para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento (por ejemplo, un cáncer divulgado en la Tabla 1). El inhibidor IAP es LCL161 como se divulga en este documento, o en una publicación mencionada en la Tabla 1. En ciertos aspectos, el inhibidor IAP se divulga, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No. 8,546,336. El LCL161 tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1, o como se divulga en la publicación mencionada en la Tabla 1. En un aspecto, el inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab) se utiliza en combinación con LCL161 para tratar un cáncer o trastorno descrito en este documento, por ejemplo, en la Tabla 1, por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un cáncer de mama, cáncer de colon, o un cáncer pancreático; o una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, mieloma múltiple o un trastorno hematopoyético.

El inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (sola o en combinación con otros inmunomoduladores) se utiliza en combinación con LCL161, en el que LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida.

En una realización, LCL161 se administra a una dosis (por ejemplo, dosis oral) de aproximadamente 10-3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 20-2400 mg, aproximadamente 50-1800 mg, aproximadamente 100-1500 mg, aproximadamente 200-1200 mg, aproximadamente 300-900 mg, por ejemplo, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 2100 mg, o aproximadamente 2400 mg. En una realización, LCL161 se administra una vez a la semana o una vez cada dos semanas. En una realización, LCL161 se administra antes de la administración del inhibidor de criterio de valoración inmunitaria (por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-1). Por ejemplo, LCL161 se puede administrar uno, dos, tres, cuatro o cinco días o más antes de que se administre el anticuerpo anti-PD-1. En otra realización, el LCL161 se administra concurrentemente o sustancialmente concurrentemente (por ejemplo, en el mismo día) con el anticuerpo anti-PD-1. En aún otra realización, LCL161 se administra después de la administración del inhibidor de criterio de valoración inmunitaria (por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-1).

En algunos aspectos, cualquiera de las combinaciones mencionadas anteriormente puede incluir adicionalmente uno o más de los segundos agentes descritos en este documento a continuación, por ejemplo, uno o más de los compuestos adicionales mostrados en la Tabla 1 (por ejemplo, uno o más de: un inhibidor del receptor EGF, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de ALK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de células T CAR, un inhibidor de MEK o un inhibidor de BCR-ABL como se describe en este documento).

Cánceres y sujetos

En ciertas realizaciones de las composiciones y métodos descritos en este documento, el trastorno o afección proliferativa, por ejemplo, el cáncer, incluye pero no se limita a, 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 realización, el cáncer es un tumor sólido. Ejemplos de tumores sólidos incluyen neoplasias malignas, por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas, y carcinomas, de los varios sistemas de órganos, tales como aquellos que afectan el pulmón, mama, ovario, linfoides, gastrointestinal (por ejemplo, colon), anal, genitales y tracto genitourinario (por ejemplo, renal, urotelial, células de vejiga, próstata), faringe, SNC (por ejemplo, cerebro, células neuronales o gliales), cabeza y cuello, piel (por ejemplo, melanoma), y páncreas, así como también adenocarcinomas que incluyen neoplasias malignas tales como cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de célula no microcítica, cáncer del intestino delgado y cáncer del esófago. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia, tardía o ser cáncer metastásico.

En una realización, el cáncer se selecciona de un cáncer divulgado en la Tabla 1. Por ejemplo, el cáncer se puede seleccionar de un tumor sólido, por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de célula no microcítica (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología epidermoide y no epidermoide)), un cáncer colorrectal, un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de célula epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer gástrico, un cáncer neurológico, un glioblastoma (por ejemplo, glioblastoma multiforme), un cáncer de ovario, un cáncer renal, un cáncer de hígado, un cáncer pancreático, un cáncer de próstata, un cáncer de hígado; un cáncer de mama, un cáncer anal, un cáncer gastroesofágico, un cáncer de tiroides, un cáncer cervical; o un cáncer hematológico (por ejemplo, seleccionado de un linfoma de Hodgkin, un linfoma de no Hodgkin, una leucemia linfocítica, o una leucemia mieloide).

En una realización, el cáncer es un cáncer de colon, por ejemplo, un cáncer de colon que expresa un IAP, por ejemplo, un IAP humano. La familia de IAP humano incluye, por ejemplo, NAIP, XIAP, cIAP1, cIAP2, ILP2, BRUCE, survivina, y livina.

En una realización, el cáncer es un cáncer de pulmón de célula no microcítica (NSCLC), por ejemplo, un ALK+ NSCLC. Como se utiliza en este documento, el término "ALK+ cáncer de pulmón de célula no microcítica" o "ALK+ NSCLC" se refiere a un NSCLC que tiene una actividad de quinasa de linfoma anaplásico activado (por ejemplo, activado constitutivamente) o tiene una redistribución o translocación de un gen de quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Por lo general, en comparación con la población de NSCLC general, los pacientes con ALK + NSCLC son generalmente más jóvenes, tienen antecedentes leves (por ejemplo, <10 años de paquete) o no fuman, presentan un estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group más bajo o pueden tener una enfermedad más agresiva y, por lo tanto, experimentar una progresión más temprana de la enfermedad (Shaw et al. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4247-4253; Sasaki et al. Eur J Cancer. 2010; 46(10):1773-1780; Shaw et al. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-2394; Socinski et al. J Clin Oncol. 2012; 30(17):2055-2062; Yang et al. J Thorac Oncol. 2012;7(1):90-97).

En una realización, el cáncer, por ejemplo, un NSCLC, tiene una redistribución o translocación de un gen ALK. En una realización, la redistribución o translocación del gen ALK conduce a una fusión (por ejemplo, fusión en dirección ascendente de la región promotora ALK). En ciertas realizaciones, la fusión da como resultado la activación constitutiva de la actividad quinasa.

En una realización, la fusión es una fusión EML4-ALK. Las proteínas de fusión EML4-ALK de ejemplo 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 et al. cáncer Res. 2008; 68(13):4971-6; Horn et al. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4232-5; Koivunen et al. Clin Cancer Res. 2008; 14(13):4275-83; Soda et al. Nature. 2007; 448(7153):561-

6; Takeuchi et al. Clin Cancer Res. 2008; 14(20):6618-24; Takeuchi et al. Clin Cancer Res. 2009; 15(9):3143-9; Wong et al. Cancer. 2009 Apr 15;115(8):1723-33).

En ciertas realizaciones, el gen ALK se fusiona a un socio no EML4. En una realización, la fusión es una fusión KIF5B-ALK. En otra realización, la fusión es una fusión TFG-ALK. Se describen fusiones KIF5B-ALK y TFG-ALK de ejemplo, por ejemplo, en Takeuchi et al. Clin Cancer Res. 2009; 15(9):3143-9, Rikova et al. Cell. 2007; 131(6):1190-203.

Se pueden detectar redistribuciones o translocaciones del gen ALK, o células cancerosas que tienen un redistribución o translocación del gen ALK, por ejemplo, utilizando hibridación fluorescente in situ (FISH), por ejemplo, con una sonda de ruptura ALK.

Los métodos y composiciones divulgados en este documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

En otras realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un primate, preferiblemente un primate mayor, por ejemplo, un humano (por ejemplo, un paciente que tiene, o en riesgo de tener, un trastorno descrito en este documento). En una realización, el sujeto está en necesidad de mejorar una respuesta inmunitaria. En una realización, el sujeto tiene, o está en riesgo de, tener un trastorno descrito en este documento, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, el sujeto es, o está en riesgo de estar, inmunocomprometido. Por ejemplo, el sujeto está experimentando o ha experimentado un tratamiento quimioterapéutico y/o terapia de radiación. Alternativamente, o en combinación, el sujeto es, o está en riesgo de estar, inmunocomprometido como resultado de una infección.

En una realización, el sujeto (por ejemplo, un sujeto que tiene un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de célula no microcítica), un linfoma (por ejemplo, un linfoma anaplásico de células grandes o linfoma de no Hodgkin), un tumor miofibroblástico inflamatorio, o un neuroblastoma) que se trata o ha sido tratado, con otro inhibidor de ALK y/o un inhibidor ROS1, por ejemplo, crizotinib. Por ejemplo, crizotinib se puede administrar en una dosis diaria oral de 750 mg o menos, por ejemplo, 600 mg o menos, por ejemplo, 450 mg o menos.

En otra realización, el sujeto o cáncer (por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de célula no microcítica), un linfoma (por ejemplo, un linfoma anaplásico de células grandes o linfoma de no Hodgkin), un tumor miofibroblástico inflamatorio, o un neuroblastoma) ha progresado, o es resistente o tolerante a, otro inhibidor de ALK y/o un inhibidor ROS1, por ejemplo, crizotinib.

En aún otra realización, el sujeto o cáncer (por ejemplo, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de célula no microcítica), un linfoma (por ejemplo, un linfoma anaplásico de células grandes o linfoma de no Hodgkin), un tumor miofibroblástico inflamatorio, o un neuroblastoma) está en riesgo de progresión, o desarrolla resistencia o tolerancia a, otro inhibidor de ALK y/o un inhibidor ROS1, por ejemplo, crizotinib.

En otras realizaciones, el sujeto o cáncer es resistente o tolerante, o está en riesgo de desarrollar resistencia o tolerancia, a un inhibidor de tirosina quinasa (TKI), por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa EGFR.

En algunas realizaciones, el sujeto o cáncer no tiene mutación EGFR detectable, mutación KRAS, o ambas.

En algunas realizaciones, el sujeto se ha tratado previamente con PD-1.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica como que tiene un tumor que tiene uno o más de un nivel o expresión de PD-L1 alto y/o Linfocito Infiltrante Tumoral (TIL)+. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica como que tiene un tumor que tiene nivel o expresión de PD-L1 alto y TIL+. Los métodos descritos en este documento adicionalmente describen la identificación de un sujeto con base en tener un tumor que tiene uno o más de un nivel o expresión de PD-L1 alto y/o TIL+. Los métodos descritos en este documento adicionalmente describen la identificación de un sujeto con base en tener un tumor que tiene nivel o expresión de PD-L1 alto y TIL+. En algunas realizaciones, los tumores que son TIL+ son positivos para CD8 e IFN γ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica como que tiene un porcentaje alto de células que son positivas para uno o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ . En ciertas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica como que tiene un porcentaje alto de células que son positivas para todos de PD-L1, CD8, y IFN γ .

Los métodos descritos en este documento adicionalmente describen la identificación de un sujeto con base en tener un porcentaje alto de células que son positivas para uno o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ . Los métodos descritos en este documento adicionalmente describen la identificación de un sujeto con base en tener un porcentaje alto de células que son positivas para todos de PD-L1, CD8, y IFN γ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica como que tiene uno o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ , y uno o más de un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula epidermoide o adenocarcinoma de pulmón; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer cervical de célula epidermoide; un cáncer de estómago; un cáncer de tiroides; y/o un melanoma. Los métodos descritos en este documento adicionalmente describen la identificación de un sujeto con base en tener uno o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ , y uno o más de un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula epidermoide o adenocarcinoma de pulmón; un cáncer de

cabeza y cuello; un cáncer cervical de célula epidermoide; un cáncer de estómago; un cáncer de tiroides; y/o un melanoma.

Dosificaciones y Administración

5

Se pueden determinar las dosificaciones y regímenes terapéuticos de los agentes descritos en este documento por un experto.

10

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El programa de dosificación puede variar desde por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg una semana sí, una semana no.

15

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, 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 realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, Nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg en intervalos de 3 semanas. En una realización, Nivolumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a 5 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg, y se puede administrar durante un periodo de 60 minutos, ca. una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas.

20

25

Las terapias de combinación descritas en este documento se pueden administrar al sujeto de forma sistemática (por ejemplo, por vía oral, por vía parenteral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía rectal, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intranasal, por vía transdérmica, o por inhalación o instalación intracavitaria), por vía tópica, o por aplicación a membranas mucosas, tales como la nariz, la garganta y los bronquios.

30

En un aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra por vía intravenosa. En una realización, en una terapia de combinación, uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1, por ejemplo, un inhibidor de IAP o LCL161, se administra por vía oral. En un aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete días, por ejemplo, tres días, después de un agente enumerado en la Tabla 1, por ejemplo, un inhibidor de IAP o LCL161, se administra, por ejemplo, por vía oral. En un aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete días, por ejemplo, tres días, antes de un agente enumerado en la Tabla 1, por ejemplo, un inhibidor de IAP o LCL161, se administra, por ejemplo, por vía oral. En todavía otro aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, en el mismo día, como el uno o más agentes enumerados en la Tabla 1, por ejemplo, se administra un inhibidor de IAP o LCL161, por ejemplo, por vía oral. En un aspecto, la administración de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 y uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1, por ejemplo, un inhibidor de IAP o LCL161, resulta en una reducción mejorada de un tumor sólido, por ejemplo, cáncer de colon, en relación con la administración de cada uno de estos agentes como una monoterapia. En ciertos aspectos, en una terapia de combinación, la concentración de un agente enumerado en la Tabla 1, por ejemplo, un inhibidor de IAP o LCL161, que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición de crecimiento, es menor que la dosis terapéutica del agente como una monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor. En otras realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición de crecimiento, es menor que la dosis terapéutica de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 como una monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor.

35

40

45

50

Los métodos y composiciones descritos en este documento se pueden utilizar en combinación con agentes o modalidades terapéuticas adicionales. Las terapias de combinación se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Cualquier combinación y secuencia de la moléculas de anticuerpo anti-PD-1 y se pueden utilizar otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades (por ejemplo, como se describe en este documento). Las terapias de combinación se pueden administrar durante periodos de trastorno activo, o durante un periodo de remisión o enfermedad menos activa. Las terapias de combinación se pueden administrar antes del otro tratamiento, concurrentemente con el tratamiento, posterior al tratamiento, o guante la remisión del trastorno.

55

60

65

En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpo, quimioterapia, otra terapia anticancerígena (por ejemplo, terapias anti/cáncer dirigidas, terapia génica, terapia viral, terapia de ARN trasplante de médula ósea, nanoterapia u medicamentos oncolíticos), agentes citotóxicos, inmunoterapias (por ejemplo, citoquinas o inmunoterapias celulares), procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, lumpectomía o mastectomía) o procedimientos de radiación, o una combinación de cualquiera de los anteriores. La terapia adicional puede ser en forma de terapia adyuvante o neoadyuvante. En algunas realizaciones, la terapia adicional es un inhibidor enzimático (por ejemplo, un inhibidor enzimático de molécula pequeña) o un inhibidor metastásico. Ejemplos de agentes citotóxicos que se pueden administrar en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de

interferir con una ruta 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). En otras realizaciones, la terapia adicional es cirugía o radiación, o una combinación de las mismas. En otras realizaciones, la terapia adicional es una terapia dirigida a una ruta mTOR, un inhibidor de HSP90 o un inhibidor de tubulina.

5

Alternativamente, o en combinación con las combinaciones mencionadas anteriormente, los métodos y composiciones descritos en este documento se puede administrar en combinación con uno o más de: una vacuna, por ejemplo, una vacuna contra el cáncer terapéutica; u otras formas de inmunoterapia celular.

10

En otra realización, la terapia de combinación se utiliza en combinación con uno, dos o todos de oxaliplatino, leucovorina o 5-FU (por ejemplo, un tratamiento conjunto FOLFOX). Alternativamente o en combinación, la combinación adicionalmente incluye un inhibidor de VEGF (por ejemplo, un inhibidor de VEGF como se divulga en este documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se selecciona de un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de célula no microcítica, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer pancreático, una neoplasia maligna hematológica o un carcinoma de célula renal. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

15

En otras realizaciones, la terapia de combinación se administra con un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, axitinib) para tratar carcinoma de célula renal y otros tumores sólidos.

20

En otras realizaciones, la terapia de combinación se administra con un agente dirigido al receptor de 4-1BB (por ejemplo, un anticuerpo que estimula la señalización a través de 4-1BB (CD-137), por ejemplo, PF-2566). En una realización, la terapia de combinación se administra en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, axitinib) y un agente dirigido al receptor de 4-1BB.

25

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

Breve descripción de los dibujos

30

La Figura 1 muestra una representación gráfica de citometría de flujo de Expresión de superficie de PD-L1 en células EBC-1 in vitro con o sin tratamiento con INC280. Las células EBC-1 son células de cáncer de pulmón de célula no microcítica con una amplificación de cMET.

35

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

La Figura 3 muestra una representación gráfica de 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 célula no microcítica (NSCLC) con una translocación ALK.

40

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

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

45

La Figura 6 muestra una representación gráfica de expresión de ARNm de PD-L1 en células UKE-1 (células de neoplasia mieloproliferativa mutante JAK2 V617F) en un modelo de xenoinjerto de tumor con o sin tratamiento con INC424.

La Figura 7A muestra una representación gráfica de producción de IFN- γ en PBMC no estimulados o PBMC estimulados tratados con diferentes concentraciones de LCL161 o control de DMSO.

50

La Figura 7B muestra una representación gráfica de producción de IL-10 en PBMC no estimulados o PBMC estimulados tratados con diferentes concentraciones de LCL161 o control de DMSO.

La Figura 8A muestra una representación gráfica de análisis FACS de células T CD4+ de PBMC no estimulados o PBMC estimulados en la presencia de diferentes concentraciones de LCL161 o control de DMSO.

La Figura 8B muestra una representación gráfica de análisis FACS de células T CD8+ de PBMC no estimulados o PBMC estimulados en la presencia de diferentes concentraciones de LCL161 o control de DMSO.

55

La Figura 9 muestra una representación gráfica de citometría de masa CyTOF de PBMC no estimulados o PBMC estimulados tratados con LCL161 o control de DMSO.

La Figura 10A muestra una representación gráfica de firmas de expresión relacionadas con células T de ratones implantados con células MC38. Los ratones se trataron con LCL161, PD-1 anti-ratón, o ambos. En el grupo de control, los ratones se dosificaron con vehículo e isotipo (mIgG1).

60

La Figura 10B muestra una representación gráfica de firmas de expresión relacionadas con células dendríticas de ratones implantados con células MC38. Los ratones se trataron con LCL161, PD-1 anti-ratón, o ambos. En el grupo de control, los ratones se dosificaron con vehículo e isotipo (mIgG1).

La Figura 10C muestra una representación gráfica de firmas de expresión relacionadas con macrófagos de ratones implantados con células MC38. Los ratones se trataron con LCL161, PD-1 anti-ratón, o ambos. En el grupo de control, los ratones se dosificaron con vehículo e isotipo (mIgG1).

65

La Figura 10D muestra una representación gráfica de firmas de expresión de quimioquinas de ratones implantados con células MC38. Los ratones se trataron con LCL161, PD-1 anti-ratón, o ambos. En el grupo de control, los ratones se dosificaron con vehículo e isotipo (mlgG1).

5 La Figura 11A muestra un programa de tratamiento de ejemplo y una representación gráfica de volúmenes de tumor en ratones implantados con células MC38. Los ratones se trataron con LCL161, PD-1 anti-ratón, o ambos. En este programa de tratamiento, se administró PD-1 anti-ratón tres días después se administró LCL161. En el grupo de control, los ratones se dosificaron con vehículo e isotipo (mlgG1).

10 La Figura 11B muestra otro programa de tratamiento de ejemplo y una representación gráfica de volúmenes de tumor en ratones implantados con células MC38. Los ratones se trataron con LCL161, PD-1 anti-ratón, o ambos. En este programa de tratamiento, se administraron LCL161 y PD-1 anti-ratón concurrentemente. En el grupo de control, los ratones se dosificaron con vehículo e isotipo (mlgG1).

La Figura 12 es una representación de la secuencia de administración de fármacos para pacientes inscritos en el ensayo de Fase II que serán tratados con EGF816 y Nivolumab.

15 Breve descripción de la tabla

La Tabla 1 es un resumen de agentes terapéuticos seleccionados que se pueden administrar 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 criterio de valoración inmunitaria) descritos en este documento. La Tabla 1 proporciona de izquierda a

20 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 ejemplares y la estructura genérica.

La Tabla 2 muestra los objetivos del ensayo y los puntos de valor relacionados en un estudio abierto de fase II, multicéntrico, de EGF816 en combinación con nivolumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón de célula no microcítica mutado EGFR.

25 La Tabla 3 muestra la dosis y el programa de tratamiento en un estudio abierto de fase II, multicéntrico, de EGF816 en combinación con nivolumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón de célula no microcítica mutado EGFR.

Descripción detallada

30 La invención se establece en las reivindicaciones y proporciona terapias de combinación y composiciones que comprenden in anticuerpo anti-PD-1 seleccionado de Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab, y LCL161, en el que LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 Se divulgan métodos y composiciones, que comprenden un inmunomodulador (por ejemplo, uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora y/o un inhibidor de una molécula de criterio de valoración inmunitaria) en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1. La terapia inmunitaria solo puede ser efectiva en varias indicaciones (por ejemplo, melanoma). Sin embargo, para la mayoría de los pacientes, no es una cura. En un aspecto, un inhibidor de una molécula de criterio de valoración inmunitaria (por

40 ejemplo, uno o más de inhibidores para PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) o CTLA-4) se pueden combinar con un segundo agente terapéutico seleccionado de uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1 (por ejemplo, seleccionados de uno o más de: 1) un inhibidor de IAP; 2) un inhibidor de quinasa TOR; 3) un inhibidor de ligasa HDM2; 4) un inhibidor de quinasa PIM; 5) un inhibidor de quinasa HER3; 6) un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); 7) un inhibidor de quinasa Janus; 8) un inhibidor del receptor de FGF; 9) un

45 inhibidor del receptor de EGF; 10) un inhibidor de c-MET; 11) un inhibidor de ALK; 12) un inhibidor de CDK4/6; 13) un inhibidor de PI3K; 14) un inhibidor de BRAF; 15) una célula T CAR (por ejemplo, una célula T CAR dirigida a CD19); 16) un inhibidor de MEK; o 17) un inhibidor de BCR-ABL). Las combinaciones descritas en el presente documento pueden proporcionar un efecto beneficioso, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer, tal como un efecto anticancerígeno mejorado, toxicidad reducida y/o efectos secundarios reducidos. Por ejemplo, el inmunomodulador, el segundo agente

50 terapéutico, o ambos, se pueden administrar a una dosis menor de la que se requeriría para lograr el mismo efecto terapéutico en comparación con una dosis de monoterapia.

El término "inhibición" o "inhibidor" incluye una reducción en un cierto parámetro, por ejemplo, una actividad, de una molécula dada, por ejemplo, un inhibidor de criterio de valoración inmunitaria. Por ejemplo, se incluye inhibición de una

55 actividad, por ejemplo, una actividad de, por ejemplo, PD-1, PDL1, c-MET, ALK, CDK4/6, PI3K, BRAF, FGFR, MET o BCR-ABL, de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o más en este término. Por lo tanto, la inhibición no necesita ser del 100%.

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

60 El término o "PD-Ligando 1" o "PD-L1" incluye isoformas, mamíferos, por ejemplo, PD-1 humano, especies homólogas 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 humana, es conocida en la técnica.

El término “Gen-3 de activación de linfocitos” o “LAG-3” incluye todas las isoformas, mamíferos, por ejemplo, LAG-3 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 conocen en la técnica, por ejemplo, Triebel et al. (1990) J. Exp. Med. 171: 1393-1405.

Como se utiliza en este documento, “TIM-3” se refiere a una proteína del receptor transmembrana que se expresa sobre células Th1 (auxiliar T 1). TIM-3 tiene una función en la regulación de la inmunidad y la tolerancia in vivo (véase Hastings et al., Eur J Immunol. 2009 Sep; 39 (9): 2492-501).

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

Los términos adicionales se definen a continuación y en toda la solicitud.

Como se utiliza en el presente documento, los artículos “un” y “una” se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

El término “o” se utiliza en el presente documento para significar, y se utiliza indistintamente con el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

“Alrededor de” y “aproximadamente” generalmente significará un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados de error de ejemplo están dentro del 20 por ciento (%), normalmente, dentro del 10%, y más normalmente, dentro del 5% de un valor dado o rango de valores.

Las composiciones y métodos de la presente divulgación abarcan polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen las secuencias especificadas, o secuencias sustancialmente idénticas o similares a las mismas, por ejemplo, secuencias al menos 85%, 90%, 95% idénticas o mayores a la secuencia especificada. En el contexto de una secuencia de aminoácidos, el término “sustancialmente idéntico” se utiliza en el presente documento para referirse a un primer aminoácido que contiene un número suficiente o mínimo de residuos de aminoácidos que son i) idénticos o ii) sustituciones conservadoras de residuos de aminoácidos alineados en una segunda secuencia de aminoácidos de modo que la primera y la segunda secuencia de aminoácidos pueden tener un dominio estructural común y/o una 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 este documento.

En el contexto de la secuencia de nucleótidos, el término “sustancialmente idéntico” se utiliza en el presente documento para referirse a una primera secuencia de ácidos nucleicos que contiene un número suficiente o mínimo de nucleótidos que son idénticos a los nucleótidos alineados en una segunda secuencia de ácidos nucleicos de manera que las primera y segunda secuencias de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene actividad funcional común, o codifican un dominio de polipéptido estructural común o una actividad de polipéptido 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 este documento.

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.

Los cálculos de homología o identidad de secuencia entre secuencias (los términos se utilizan indistintamente en el presente documento) se realizan como sigue.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos, o de dos secuencias de ácidos nucleicos, las secuencias se alinean para fines de comparación óptimos (por ejemplo, se pueden introducir huecos en uno o ambos de una primera y segunda secuencia de aminoácidos o ácidos nucleicos para una alineación óptima y las secuencias no homólogas pueden descartarse para fines de comparación). En una realización preferida, la longitud de una secuencia de referencia alineada para fines de comparación es al menos 30%, preferiblemente al menos 40%, más preferiblemente al menos 50%, 60% e incluso más preferiblemente al menos 70%, 80%, 90%, 100% de la longitud de la secuencia de referencia. Luego se comparan los residuos de aminoácidos o nucleótidos en las posiciones de aminoácidos o posiciones de nucleótidos correspondientes. 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 utiliza en este documento, la "identidad" de aminoácidos o ácidos nucleicos es equivalente a "homología" de aminoácido o ácido nucleico).

5 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 espacios y la longitud de cada espacio, que deben introducirse para una alineación óptima de los dos secuencias

10 La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se pueden lograr utilizando un algoritmo matemático. En una realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina utilizando el algoritmo Needleman y Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48: 444-453) que se ha incorporado al programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en www.gcg.com), utilizando 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 de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En aún otra realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina utilizando el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), utilizando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de 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 preferido (y el que debe utilizarse a menos que especificados de otro modo) son una matriz de puntuación Blossum 62 con una penalización de hueco de 12, una penalización de extensión de hueco de 4 y una penalización de hueco de desplazamiento de marco de 5.

20 El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4: 11-17) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de longitud de hueco de 12 y una penalización de hueco de 4.

25 Las secuencias de ácidos nucleicos y proteínas descritas en el presente documento se pueden utilizar como una "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda en bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar a otros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Dichas búsquedas se pueden realizar utilizando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10. Las búsquedas de nucleótidos BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las moléculas de ácido nucleico de la divulgación. Las búsquedas de proteínas BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína de la divulgación. Para obtener alineaciones con hueco para fines de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST como se describe en Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden utilizar los parámetros predeterminados de los respectivos programas (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

40 Como se utiliza en el presente documento, el término "hibrida bajo condiciones de baja rigurosidad, rigurosidad media, alta rigurosidad o muy alta rigurosidad" describe condiciones para hibridación y lavado. Se puede encontrar orientación para realizar reacciones de hibridación en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1989), 6.3.1-6.3.6. Los métodos acuosos y no acuosos se describen en esa referencia y se pueden utilizar. Las condiciones de hibridación específicas a las que se hace referencia en el presente documento son las siguientes: 1) condiciones de hibridación de baja rigurosidad en cloruro de sodio/citrato de sodio 6X (SSC) a aproximadamente 45°C, seguido de dos lavados en SSC 0.2X, SDS al 0.1% al menos a 50°C (la temperatura de los lavados se puede aumentar a 55°C para condiciones de baja rigurosidad); 2) condiciones de hibridación de rigurosidad media en 6X SSC a aproximadamente 45°C, seguido de uno o más lavados en 0.2X SSC, SDS al 0.1% a 60°C; 3) condiciones de hibridación de alta rigurosidad en 6X SSC a aproximadamente 45°C, seguido de uno o más lavados en 0.2X SSC, SDS al 0.1% a 65°C; y preferiblemente 4) las condiciones de hibridación de muy alta rigurosidad son fosfato de sodio 0,5 M, SDS al 7% a 65°C, seguido de uno o más lavados a SSC 0,2X, SDS al 1% a 65°C. Las condiciones de rigurosidad muy alta (4) son las condiciones preferidas y las que deben utilizarse a menos que se especifique lo contrario.

50 Se entiende que las moléculas de la presente divulgación pueden tener sustituciones de aminoácidos conservativas o no esenciales adicionales, que no tienen un efecto sustancial sobre sus funciones.

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

60 Una "sustitución conservadora de aminoácidos" es aquella en la que el residuo de aminoácido se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido 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 sin carga (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).

5 Los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína” (si es de cadena sencilla) se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede ser interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como la conjugación con un componente de etiquetado. El polipéptido se puede aislar de fuentes naturales, se puede producir mediante técnicas recombinantes a partir de un anfitrión eucariota o procariota, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

15 Los términos “ácido nucleico”, “secuencia de ácidos nucleicos”, “secuencia de nucleótidos” o “secuencia de polinucleótidos” y “polinucleótidos” se utilizan indistintamente. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. El polinucleótido puede ser de cadena sencilla o de cadena doble, y si es de cadena sencilla 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 ser interrumpida por componentes no nucleótidos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante 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 ligado a otro polinucleótido en una disposición no natural.

25 El término “aislado”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a material que se elimina de su entorno original o nativo (por ejemplo, el entorno natural si es 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.

30 Varios aspectos de la divulgación se describen con más detalle a continuación. Se establecen definiciones adicionales en toda la especificación.

35 Moléculas de anticuerpos

En un aspecto de la divulgación, la molécula de anticuerpo se une a un mamífero, por ejemplo, humano, molécula de criterio de valoración, por ejemplo, PD-1, PD-L1, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) o TIM-3. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo se une específicamente a epítipo, por ejemplo, lineal o epítipo conformacional, (por ejemplo, epítipo como se describe en este documento) sobre PD-1, PD-L1, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o-5) o TIM-3.

45 Como se utiliza en el presente documento, el término “molécula de anticuerpo” se refiere a una proteína que comprende al menos una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina. El término molécula de anticuerpo incluye, por ejemplo, anticuerpos maduros de longitud completa y fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de dominio variable de cadena pesada (H) (abreviada en este documento como VH) y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (L) (abreviada en este documento como VL). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencias de dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencias de dominio variable de cadena ligera (L), formando así dos sitios de unión a antígeno, tales 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 anticuerpos quiméricos (por ejemplo, humanizados), que se pueden producir mediante la modificación de todo los anticuerpos o aquellos sintetizados de novo utilizando tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos de anticuerpos funcionales conservan la capacidad de unirse selectivamente con su respectivo antígeno o receptor. Los anticuerpos y los fragmentos de anticuerpos pueden ser de cualquier clase de anticuerpos, que incluyen, pero no se limitan a, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, y de cualquier subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) de anticuerpos. Los anticuerpos de la presente divulgación 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 elegida, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. El anticuerpo también puede tener una cadena ligera elegida, por ejemplo, kappa o lambda.

60 Los ejemplos de fragmentos de unión a 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 sencilla Fv (scFv), véase, por ejemplo, Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 85: 5879-5883); (viii) un anticuerpo de dominio único. Estos fragmentos de anticuerpos se

obtienen utilizando técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica, y los fragmentos se criban para su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

5 El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas así como fragmentos funcionales de las mismas. Se pueden alterar regiones constantes de los anticuerpos, por ejemplo, mutar, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión al receptor Fc, glucosilación del anticuerpo, el número de residuos de cisteína, función de la célula efectora, o 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 de determinación de 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 por ingeniería y andamios de dominio único distintos de aquellos derivados 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, que incluyen, pero no se limitan a, ratones, humanos, camellos, llamas, peces, tiburones, cabras, conejos y bovinos. De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, 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, por ejemplo se divulgan en el documento WO 9404678. Por razones de claridad, este dominio variable derivado de un anticuerpo de cadena pesada naturalmente desprovisto de cadena ligera se conoce en este documento como VHH o nanocuerpo para distinguirlo del VH convencional de 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 divulgación.

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

30 El alcance de la región marco y las CDR se ha definido con precisión por varios métodos (véase, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; y la definición de AbM utilizada por el software de modelamiento de anticuerpo AbM de Oxford Molecular. Véase, en general, por ejemplo, Análisis de secuencia y estructura de proteínas de dominios variables de anticuerpos. En: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer- Verlag, Heidelberg).

40 Los términos "región determinante de complementariedad" y "CDR", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a las secuencias de aminoácidos dentro de regiones variables de anticuerpo que confieren especificidad de antígeno y afinidad de unión. En general, hay tres CDR en cada región variable de la cadena pesada (HCDR1, HCD2, HCDR3) y tres CDR en cada región variable de la cadena ligera (LCDR1, LCD2, LCDR3).

45 Los límites precisos de la secuencia de aminoácidos de una CDR dada se pueden determinar utilizando cualquiera de varios esquemas bien conocidos, incluidos los descritos por Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" numbering scheme), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (esquema de numeración "Chothia"). Como se utiliza en el presente documento, las CDR definidas de acuerdo con el esquema de números "Chothia" también se denominan a veces "bucles hipervariables".

50 Por ejemplo, bajo Kabat, los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de la cadena pesada (VH) se numeran 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCD2), y 95-102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos de CDR en el dominio variable de la cadena ligera (VL) se numeran 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCD2), y 89-97 (LCDR3). Bajo Chothia los aminoácidos de CDR en la VH se numeran 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCD2), y 95-102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos en VL se numeran 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCD2), y 91-96 (LCDR3). Al combinar las definiciones de CDR de Kabat y Chothia, las CDR consisten en residuos de aminoácidos 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCD2), y 95-102 (HCDR3) en VH humanas y residuos de aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCD2), y 89-97 (LCDR3) en VL humana.

60 Como se utiliza en el presente documento, 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 toda 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 son compatibles con la formación de la estructura de la proteína.

65 El término "sitio de unión a 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 del mismo. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), el sitio de unión al antígeno normalmente incluye uno o más bucles (de al menos cuatro aminoácidos o imitadores de aminoácidos) que forman una interfaz que se une al polipéptido PD-1. Normalmente, el

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

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

10 Una proteína “efectivamente humana” es una proteína que no evoca una respuesta de anticuerpo neutralizante, por ejemplo, la respuesta de anticuerpo anti-murino humano (HAMA). HAMA puede ser problemático 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 HAMA puede hacer que la administración repetida de anticuerpos sea potencialmente ineficaz debido a un aumento de la eliminación de anticuerpos del suero (véase, por ejemplo, Saleh et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 32: 180-190 (1990)) y también debido a unas posibles reacciones alérgicas (véase, por ejemplo, LoBuglio et al., *Hybridoma*, 5: 5117-5123 (1986)).

15 Una molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o monoclonal. En otras realizaciones, el anticuerpo se puede producir de forma recombinante, por ejemplo, producido por presentación en fagos o por métodos combinatorios.

20 La presentación en fagos y los métodos combinatorios para generar anticuerpos son conocidos en la técnica (como se describe en, por ejemplo, Ladner et al. Patente de Estados Unidos No. 5,223,409; Kang et al. Publicación Internacional No. WO 92/18619; Dower et al. Publicación Internacional No. WO 91/17271; Winter et al. Publicación Internacional WO 92/20791; Markland et al. Publicación Internacional No. WO 92/15679; Breitling et al. Publicación Internacional WO 93/01288; McCafferty et al. Publicación Internacional No. WO 92/01047; Garrard et al. Publicación Internacional No. WO 92/09690; Ladner et al. Publicación Internacional No. WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; y Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982).

25 En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo completamente humano (por ejemplo, un anticuerpo fabricado en un ratón que ha sido genéticamente modificado por ingeniería para producir un anticuerpo a partir de una secuencia de inmunoglobulina humana), o un anticuerpo no humano, por ejemplo, un roedor (ratón o rata), cabra, primate (por ejemplo, mono), anticuerpo de camello. Preferiblemente, el anticuerpo no humano es un roedor (anticuerpo de ratón o rata). Los métodos para producir anticuerpos de roedores son conocidos en la técnica.

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

35 Un anticuerpo puede ser uno en el que la región variable, o una porción de la misma, 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 divulgación. Los anticuerpos generados en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o un ratón, y luego modificados, por ejemplo, en el marco variable o región constante, para disminuir la antigenicidad en un humano están dentro de la divulgación.

40 Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica (véase Robinson et al., Publicación de Patente Internacional PCT/US86/02269; Akira, et al., Publicación de Patente Europea 184,187; Taniguchi, M., Publicación de Patente Europea 171,496; Morrison et al., Publicación de Patente Europea 173,494; Neuberger et al., Solicitud Internacional WO 86/01533; Cabilly et al. Patente de Estados Unidos No. 4,816,567; Cabilly et al., Publicación de Patente Europea 125,023; Better et al. (1988) *Science* 240:1041-1043; Liu et al. (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu et al., 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun et al. (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura et al., 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood et al. (1985) *Nature* 314:446-449; y Shaw et al., 1988, *J. Natl cáncer Inst.* 80:1553-1559).

45 Un anticuerpo humanizado o injertado con CDR tendrá al menos una o dos, pero generalmente las tres CDR receptoras (de cadenas de inmunoglobulina pesadas o ligeras) reemplazadas por una CDR 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. Preferiblemente, 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. Normalmente, la inmunoglobulina que proporciona las CDR se denomina "donante" y la inmunoglobulina que proporciona el marco se denomina "aceptor". En una realización, la inmunoglobulina donante es un no humano (por ejemplo, roedor). El marco aceptor es un marco de origen natural (por ejemplo, un humano) o un marco de consenso, o una secuencia de aproximadamente 85% o más, preferiblemente 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma.

Como se utiliza en el presente documento, el término "secuencia de consenso" se refiere a la secuencia formada a partir de los aminoácidos (o nucleótidos) más frecuentes en una familia de secuencias relacionadas (véase, 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 mayor frecuencia en esa posición en la familia. Si dos aminoácidos ocurren con la misma frecuencia, cualquiera puede incluirse en la secuencia consenso. Un "marco de consenso" se refiere a la región marco en la secuencia de inmunoglobulina de consenso.

Un anticuerpo puede ser humanizado por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, en Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214, y en Queen et al. documentos US 5,585,089, US 5,693,761 and US 5,693,762).

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

También dentro del alcance de la divulgación están los anticuerpos humanizados en los que se han sustituido, eliminado o agregado aminoácidos específicos. Los criterios para seleccionar aminoácidos del donante se describen en el documento US 5,585,089, por ejemplo, las columnas 12-16 de US 5,585,089, por ejemplo, las columnas 12-16 de US 5,585,089. Otras técnicas para humanizar anticuerpos se describen en Padlan et al. EP 519596 A1, publicado el 23 de diciembre de 1992.

Una molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo de cadena sencilla. Se puede diseñar por ingeniería un anticuerpo de cadena sencilla (scFV) (véase, por ejemplo, Colcher, D. et al. (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 epítopos de la misma proteína diana.

En aún otros aspectos, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, y IgE; particularmente, seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada (por ejemplo, humanas) de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena ligera (por ejemplo, humanas) de kappa o lambda. La región constante se puede alterar, por ejemplo, mutar, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o reducir uno o más de: unión al receptor de Fc, glucosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, función de célula efectora, y/o función de complemento). En una realización el anticuerpo tiene: función efectora; y puede arreglar el complemento. En otras realizaciones, el anticuerpo no lo hace; reclutar células efectoras; o arreglar complemento. En otra realización, el anticuerpo tiene capacidad reducida o nula para unirse a un receptor Fc. Por ejemplo, es 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 son conocidos en la técnica. Los anticuerpos con función alterada, por ejemplo, afinidad alterada por un ligando efector, tal como FcR en una célula, o el componente C1 del complemento se pueden producir al reemplazar al menos un residuo de aminoácido en la porción constante del anticuerpo con un residuo diferente (véase por ejemplo, EP 388,151 A1, Patente de Estados Unidos No. 5,624,821 y Patente de Estados Unidos No. 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 se puede derivatizar o ligar a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). Como se utiliza en el presente documento, una molécula de anticuerpo "derivatizada" es una que ha sido modificada. Los métodos de derivatización incluyen, pero no se limitan a, la adición de una fracción fluorescente, un radionucleótido, una toxina, una enzima o un ligando de afinidad tal como biotina. De acuerdo con lo anterior, las moléculas de anticuerpo de la invención pretenden incluir formas derivatizadas y modificadas de otro modo de los anticuerpos descritos en el presente documento, incluidas las moléculas de inmunoadhesión. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo se puede ligar funcionalmente (mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra forma) a una o más entidades moleculares, tal 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 la porción de anticuerpo con otra molécula (tal como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

Un tipo de molécula de anticuerpo derivatizado se produce al entrecruzar dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de diferentes tipos, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Los entrecruzadores adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un espaciador apropiado (por ejemplo, éster de m-maleimidobenzoi-N-hidroxisuccinimida) u homobifuncional (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Dichos ligadores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois.

Las moléculas de un anticuerpo pueden conjugarse con otra entidad molecular, normalmente un marcador o un agente o resto terapéutico (por ejemplo, citotóxico o citostático). Los isótopos radiactivos se pueden utilizar 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}Ga). Los radioisótopos útiles como agentes terapéuticos incluyen 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 etiquetas, 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.

La divulgación proporciona moléculas de anticuerpos radiomarcadas y métodos de marcado de las mismas. Se divulga un método para marcar una molécula de anticuerpo. El método incluye poner en contacto una molécula de anticuerpo, con un radioisótopo, por ejemplo, $^{111}\text{Indio}$, $^{90}\text{Itrio}$ y $^{177}\text{Lutecio}$, para producir de esta manera una molécula de anticuerpo marcada.

Como se discutió 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, mithramycin, actin-1, actinodestosterona, actin-1, actone-ditromestina glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, maitansinoides, por ejemplo, maitansinol (véase Patente de Estados Unidos No. 5.208.020), CC-1065 (véase Patentes de Estados Unidos Nos. 5.475.092, 5.585.499, 5.846, 545) (véase la Patente de Estados Unidos N° 5.208.020), CC-1065 (consulte las Patentes de Estados Unidos N° 5.475.092, 5.585.499, 5.846, 545) y análogos u homólogos de los mismos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos (por ejemplo, Metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo decarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, Mecloretamina, tioepa clorambucilo, CC-1065, melfalan, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU) y ciclofosfamida, busulfano, dibromomannitol, estreptozotocina, mitomicina C y cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino), antraciclina (por ejemplo, Daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina, antibióticos (por ejemplo dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina y antramicina (AMC), y agentes antimetabólicos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, taxol y maitansinoides).

40 Terapias de combinación

Las terapias de combinación divulgadas (por ejemplo, métodos y composiciones descritas en el presente documento) pueden incluir un inmunomodulador (por ejemplo, uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de criterio de valoración inmunitaria) y un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo agente terapéutico elegido entre uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1. La invención proporciona la combinación establecida en las reivindicaciones.

Por "combinación" o "en combinación con", no se pretende implicar que la terapia o los agentes terapéuticos se deben administrar al mismo tiempo y/o formular para suministrarse juntos (por ejemplo, en la misma composición), aunque estos métodos y composiciones están dentro del alcance descrito en este documento. El inmunomodulador y el segundo agente terapéutico se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de, una o más 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/o en un horario determinado para ese agente. Además, se apreciará que el agente terapéutico adicional utilizado en esta combinación se puede administrar juntos 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 realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que aquellos utilizados individualmente.

En algunas realizaciones, una combinación incluye una formulación del inmunomodulador y el segundo agente terapéutico, con o sin instrucciones para el uso combinado o para productos de combinación. Los compuestos combinados pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Por lo tanto, los socios de combinación pueden ser formas de dosificación farmacéuticas o composiciones farmacéuticas completamente separadas que también se venden independientemente entre sí. En las realizaciones, se proporcionan instrucciones para 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 divulgación 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

5 Las terapias de combinación divulgadas en el presente documento pueden incluir un inhibidor de una molécula inhibidora de una molécula de criterio de valoración inmunitaria. El término "criterios de valoración inmunitaria" se refiere a un grupo de moléculas en la superficie celular de las células T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir efectivamente como "frenos" para modular por disminución o inhibir una respuesta inmunitaria antitumoral. La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar mediante inhibición a nivel de ADN, ARN o proteína. Se puede utilizar un ácido nucleico inhibitorio (por ejemplo, un ARNdc, ARNsi o ARNhc), para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otros aspectos, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora.

15 Las moléculas de criterio de valoración inmunitaria útiles en los métodos y composiciones de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, la muerte programada 1 (PD-1), PD-1, PD-L1, PD-L2, antígeno de linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4), TIM- 3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), LAG-3, 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). En ciertos aspectos, el inmunomodulador es un inhibidor de una molécula de criterio de valoración inmunitaria (por ejemplo, un inhibidor de PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o - 5) o CTLA-4, o cualquier combinación de los mismos).

25 En otras realizaciones, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 elegido de Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab.

30 En algunas realizaciones, 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 realizaciones, 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 PD-1. El nivolumab (clon 5C₄) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en los documentos US 8,008,449 y WO2006/121168. En una realización, el inhibidor de PD-1 es Nivolumab, y tiene una secuencia divulgada en este documento.

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

Cadena pesada (SEQ ID NO: 2)

```
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSV
KGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGK
TYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKG
LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
```

40 Cadena ligera (SEQ ID NO: 3)

```
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSG
SGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

45 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es 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 divulgan en Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369(2): 134-44, documentos US 8,354,509 y WO2009/114335. En una realización, el inhibidor de PD-1 es Pembrolizumab divulgado en, por ejemplo, los documentos US 8,354,509 y WO 2009/114335, y que tiene una secuencia divulgada en este documento.

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

Cadena pesada (SEQ ID NO: 4)

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
 INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
 YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVS WNSGALTSV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
 YTCNVDHKPS NTKVDRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
 LMISRTPEVT CVVVDVVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDL 400
 DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK 447

Cadena ligera (SEQ ID NO: 5)

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
 LIYLAAYLES GVPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
 TFGGKTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCCL NNFYPREAKV 150
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLKADY EKHKVYACEV 200
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

5

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Pidilizumab. El 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 divulgan en el documento WO2009/101611.

10

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

Inhibidores PD-L1 o PD-L2 de ejemplo

15

En algunos aspectos divulgados, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo. En algunos aspectos, el inhibidor anti-PD-L1 se elige entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105.

20

En algunos aspectos divulgados, el anticuerpo anti-PD-L1 es MSB0010718C. MSB0010718C (también conocido como A09-246-2; Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1. Pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 humanizados se describen en el documento WO2013/079174, y que tienen una secuencia descrita en el presente documento (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% idéntica o mayor a la secuencia especificada). Las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de MSB0010718C incluyen al menos lo siguiente:

25

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

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKG
 RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLLVTVSS

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

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSN
 RPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSLTSSSTRVFGTGTQKVTVL

30

En uno de los aspectos divulgados, el inhibidor PD-L1 es YW243.55.S70. El anticuerpo YW243.55.S70 es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634 (secuencias de región variable de la cadena pesada y ligera mostradas en las SEQ ID NO 20 y 21, respectivamente, del documento WO 2010/077634), y que tiene una secuencia divulgada en el presente documento (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia al menos 85%, 90%, 95% idéntica o mayor a la secuencia especificada).

35

En un aspecto divulgado, el inhibidor de PD-L1 es MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO2007/005874, y que tiene una secuencia divulgada en el mismo (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia de al menos 85%, 90%, 95% idéntica o superior a la secuencia especificada).

40

En un aspecto divulgado, el inhibidor de PD-L1 es MDPL3280A (Genentech/Roche). MDPL3280A es un anticuerpo monoclonal IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos contra PDL1 se divulgan en la Patente de Estados Unidos 7,943,743 y la Publicación de Estados Unidos No.: 20120039906.

45

En otros aspectos divulgados, el inhibidor de PD-L2 es AMP-224. AMP-224 es un receptor soluble de fusión PD-L2 Fc que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1 (B7-DCIg; Amplimmune; por ejemplo, divulgado en el documento WO2010/027827 y WO2011/066342). Inhibidores ejemplares de TIM-3

5 Inhibidores de TIM-3 de ejemplo

En un aspecto divulgado, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de TIM-3. En algunas realizaciones, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer divulgado en este documento, por ejemplo, un tumor sólido o una neoplasia maligna hematológica.

10

Los anticuerpos anti-TIM-3 de ejemplo se divulgan en la Patente de Estados Unidos N°: 8,552,156, WO 2011/155607, EP 2581113 y la Publicación de Estados Unidos No.: 2014/044728.

15 Inhibidores de LAG-3 de ejemplo

En un aspecto divulgado, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de LAG-3. En algunos aspectos, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento, por ejemplo, un tumor sólido o una neoplasia hematológica.

15

20

En algunos aspectos divulgados, el anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016. BMS-986016 (también conocido como BMS986016; Bristol-Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal que se une a LAG-3. BMS-986016 y otros anticuerpos anti-LAG-3 humanizados se divulgan en los documentos US 2011/0150892, WO2010/019570 y WO2014/008218.

25 Inhibidores de CTLA-4 de ejemplo

En un aspecto divulgado, una combinación descrita en el presente documento incluye un inhibidor de CTLA-4. En algunos aspectos, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento, por ejemplo, un tumor sólido o una neoplasia hematológica.

25

30

Los anticuerpos anti-CTLA-4 divulgados a modo de ejemplo incluyen Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible de Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675,206); e Ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS No. 477202-00-9).

En un aspecto divulgado, la combinación incluye un molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, como se describe en este documento, y un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab. Dosis de ejemplo que se pueden utilizar incluyen una dosis de molécula de anticuerpo anti-PD-1 de aproximadamente 1 a 10 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg, y una dosis de un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, de aproximadamente 3 mg/kg. En un aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra después de tratamiento, por ejemplo, después de tratamiento de un melanoma, con un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

35

40

Se divulgan otros anticuerpos anti-CTLA-4 divulgados de ejemplo, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No. 5,811,097.

45

En un aspecto, el inhibidor es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA-4-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-L1, PD-L2 o CTLA-4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, por ejemplo, para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer seleccionado de: un melanoma, por ejemplo, un melanoma metastásico; un cáncer de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón de célula no microcítica; o un cáncer de próstata).

50

Combinaciones de inhibidores adicionales

En ciertas realizaciones, las moléculas anti-PD-1 descritas en este documento se administran en combinación con uno o más de otros inhibidores de PD-1, PD-L1 y/o PD-L2, por ejemplo, como se describe en este documento. El antagonista puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, u oligopéptido.

55

En un aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En aún otros aspectos, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3, o fragmentos de unión a antígeno del mismo. La combinación de anticuerpos mencionados en este documento se puede administrar por separado, por ejemplo, como anticuerpos separados, o ligados, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo biespecífica o trispecífica. En un aspecto, se administra un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 y un anticuerpo anti-TIM-3 o anti-LAG-3, o fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertos aspectos, la combinación de anticuerpos mencionada en este documento se

60

65

utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido). La eficacia de las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden probar en modelos animales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen los modelos animales para probar el efecto sinérgico de anti-PD-1 y anti-LAG-3, por ejemplo, en Woo et al. (2012) *Cancer Res.* 72(4):917-27).

En otro aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5). En un aspecto, el inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5) es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. Sin desear limitarse a la teoría, se considera que las moléculas de adhesión celular de antígeno carcinoembrionario (CEACAM), tales como CEACAM-1 y CEACAM-5, median, al menos en parte, la inhibición de una respuesta inmunitaria antitumoral (véase por ejemplo, Markel et al. *J Immunol.* 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. *J Immunol.* 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. *Immunology.* 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. *Mol Cancer Ther.* 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. *J Immunol.* 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. *PLoS One.* 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529). Por ejemplo, CEACAM-1 se ha descrito como un ligando heterófilo para TIM-3 y como que cumple una función en tolerancia y agotamiento de las células T mediadas por TIM-3 (véase por ejemplo, WO 2014/022332; Huang, et al. (2014) *Nature* doi:10.1038/nature13848). En aspectos, cobloqueo de CEACAM-1 y TIM-3 se ha mostrado para mejorar una respuesta inmunitaria antitumoral en modelos de cáncer colorrectal de xenoinjerto (véase por ejemplo, WO 2014/022332; Huang, et al. (2014), supra). En otras realizaciones, el cobloqueo de CEACAM-1 y PD-1 reducen la tolerancia de células T como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2014/059251. Por lo tanto, los inhibidores de CEACAM se pueden utilizar con los otros inmunomoduladores descritos en este documento (por ejemplo, inhibidores de anti-PD-1 y/o anti-TIM-3) para mejorar una respuesta inmunitaria contra un cáncer, por ejemplo, un melanoma, un cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), un cáncer de vejiga, un cáncer de colon un cáncer de ovario, y otros cánceres como se describe en este documento.

De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, y/o inhibidor CEACAM-5). En una realización, el inhibidor de CEACAM es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5. Los anticuerpos anti-CEACAM-1 de ejemplo 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 del mismo, como se describe en, por ejemplo, los documentos US 2004/0047858, US 7,132,255 y WO 99/052552. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-CEACAM se une a CEACAM-5 como se describe en, por ejemplo, Zheng et al. *PLoS One.* 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529 (DOI:10.1371/journal.pone.0021146), o reaccione de forma cruzada con CEACAM-1 y CEACAM-5 como se describe en, por ejemplo, los documentos WO 2013/054331 y US 2014/0271618.

Moduladores coestimuladores

En ciertos aspectos, las terapias de combinación divulgadas en este documento incluyen un modulador de una molécula coestimuladora. En un aspecto, el modulador coestimulador, por ejemplo, agonista, de una molécula coestimuladora se selecciona de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fragmento de unión a antígeno del mismo, o fusión soluble) de una molécula clase I MHC, una proteína receptora de TNF, una proteína similar a la inmunoglobulina, un receptor de citoquinas, una integrina, moléculas de activación linfocítica de señalización (proteínas SLAM), un receptor de células NK activador, 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 (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, 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, TNF₂, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), SLAM7, BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD 162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, y un ligando que se une específicamente con CD83.

En un aspecto, las terapias de combinación divulgadas en este documento incluyen una molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista asociado con una señal positiva que incluye un dominio coestimulador de CD28, CD27, ICOS y GITR.

Agonista GITR de ejemplo

En un aspecto divulgado, una combinación descrita en este documento incluye un agonista GITR. En algunos aspectos, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento, por ejemplo, un tumor sólido o una neoplasia hematológica.

Agonistas GITR de ejemplo incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión de GITR y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR bivalentes), tales como, una proteína de fusión GITR descrita en la Patente de Estados Unidos No.: 6,111,090, Patente Europea No.: 0920505B1, Patente de Estados Unidos No.: 8,586,023, Publicación PCT Nos.: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No.: 7,025,962, Patente Europea No.: 1947183B1, Patente de Estados Unidos No.: 7,812,135, Patente de Estados Unidos No.: 8,388,967, Patente de Estados Unidos No.: 8,591,886, Patente Europea No.: EP 1866339, Publicación PCT No.: WO 2011/028683, Patente de Estados Unidos No.: 8,709,424, Publicación PCT No.: WO 2013/039954, Publicación Internacional No.: WO2013/039954, Publicación de Estados Unidos No.: US2014/0072566, Publicación Internacional No.: WO2015/026684, Publicación PCT No.: WO2005/007190, Publicación PCT No.: WO 2007/133822, Publicación PCT No.: WO2005/055808, Publicación PCT No.: WO 99/40196, Publicación PCT No.: WO 2001/03720, Publicación PCT No.: WO99/20758, Patente de Estados Unidos No.: 6,689,607, Publicación PCT No.: WO2006/083289, Publicación PCT No.: WO 2005/115451, Patente de Estados Unidos No.: 7,618,632, Publicación PCT No.: WO 2011/051726, Publicación Internacional No.: WO2004060319, y Publicación Internacional No.: WO2014012479.

En un aspecto, el agonista GITR se utiliza en combinación con un inhibidor PD-1, por ejemplo, como se describe en el documento WO2015/026684.

En otro aspecto, el agonista GITR se utiliza en combinación con un agonista TLR, por ejemplo, como se describe en el documento WO2004060319, y Publicación Internacional No.: WO2014012479.

Combinaciones adicionales

En otra realización, las terapias de combinación incluyen una célula T modificada, por ejemplo, en combinación con una inmunoterapia adoptiva de células T utilizando células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) (por ejemplo, como se describe por John LB, et al. (2013) Clin. Cancer Res. 19(20): 5636-46).

En otras realizaciones, las terapias de combinación divulgadas en este documento también pueden incluir una citoquina, por ejemplo, interleuquina-21 o interleuquina-2. En ciertas realizaciones, la combinación descrita en este documento se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido o melanoma).

Inmunomoduladores de ejemplo que se pueden utilizar 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®), actimid (CC4047); y citoquinas, por ejemplo, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citoquinas humanas que incluyen interleuquina 1, interleuquina 2, y interferón γ , CAS 951209-71-5, disponible de IRX Therapeutics).

En otras realizaciones, las terapias de combinación se puede administrar a un sujeto en conjunto con (por ejemplo, antes, simultáneamente o siguiendo) uno o más de: trasplante de médula ósea, terapia ablativa de células T utilizando agentes de quimioterapia tales como, fludarabina, terapia de radiación de haz externo (XRT), ciclofosfamida, y/o anticuerpos tales como OKT3 o CAMPATH. En un aspecto, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administran siguiendo terapia ablativa de células B tal como agentes que reaccionen con CD20, por ejemplo, Rituxan. Por ejemplo, los sujetos se pueden someter a un tratamiento estándar con dosis altas de quimioterapia seguida de trasplante de células madre de sangre periférica. En ciertos aspectos, después del trasplante, los sujetos reciben las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1. En un aspecto adicional, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administran antes o después de la cirugía.

Otro ejemplo de una terapia de combinación adicional incluye decarbazina para el tratamiento del melanoma. Sin limitarse a la teoría, se considera 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 ruta de presentación de antígeno. Otras terapias combinadas que pueden resultar en 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 anfitrión. Los inhibidores de 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 alimentar el antígeno tumoral en las vías de presentación del antígeno del anfitrión.

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

Los tumores evaden la vigilancia inmunitaria del anfitrión 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. Estos incluyen, pero no se limitan a, TGF-beta (Kehrl, J. et al. (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. y O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), y ligando Fas (Hahne, M. et al. (1996) *Science* 274: 1363-1365). Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos para cada una de estas entidades se pueden utilizar en combinación con anti-PD-1 para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunitarias tumorales por parte del anfitrión.

Otros anticuerpos que se pueden utilizar para activar la respuesta inmunitaria del anfitrión se pueden utilizar en combinación con las terapias de combinación descritas en el presente documento. Estos incluyen moléculas en la superficie de las células dendríticas que activan la función DC y la presentación del antígeno. Los anticuerpos anti-CD40 pueden sustituir eficazmente la actividad auxiliar de las células T (Ridge, J. et al. (1998) *Nature* 393: 474-478) y se pueden utilizar junto con los anticuerpos PD-1 (Ito, N. et al. (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40). Anticuerpos contra moléculas coestimuladoras de células T tales como CTLA-4 (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997) e ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) *Nature* 397: 262-266) también pueden proporcionar niveles aumentados de activación de células T.

En todos los métodos descritos en este documento, el bloqueo de PD-1 se puede combinar con otras formas de inmunoterapia tales como el tratamiento con citoquinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), o terapia con anticuerpos biespecíficos, que proporciona una presentación mejorada de antígenos tumorales (véase, por ejemplo, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2: 1121-1123).

Las terapias combinadas divulgadas en el presente documento se pueden combinar adicionalmente con un agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimulantes (He et al. (2004) *J. Immunol.* 173: 4919-28). Los ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que se pueden utilizar 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 citoquina GM-CSF.

El bloqueo de PD-1 se puede combinar con un protocolo de vacunación. Se han ideado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase 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; véase también Restifo, N. y Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Ch. 61, pp. 3023-3043 en DeVita, V. et al. (Eds.), 1997, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Quinta edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna utilizando células tumorales autólogas o alogénicas. Se ha demostrado que estas vacunas celulares son más efectivas 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 et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 3539-43).

El bloqueo de PD-1 se puede utilizar junto con una colección de proteínas y/o péptidos recombinantes expresados en un tumor para generar una respuesta inmunitaria a estas proteínas. Normalmente, el sistema inmunitario considera que estas proteínas son antígenos propios y, por lo tanto, son tolerantes con ellas. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, que se requiere para la síntesis de telómeros de cromosomas y que se expresa en más del 85% de los cánceres humanos y solo en un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N et al. (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos se pueden proteger 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 idi tipo de tumores de células B.

Otras vacunas tumorales pueden incluir las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (HPV), virus de la hepatitis (HBV y HCV) y el virus del sarcoma de herpes de Kaposi (KHSV). Otra forma de antígeno específico del tumor que se puede utilizar junto con el bloqueo de PD-1 son las proteínas de choque térmico (HSP) purificadas aisladas del 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 que presentan antígenos para provocar la inmunidad tumoral (Suot, R y Srivastava, P (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278: 117-120).

Las células dendríticas (DC) son células que presentan antígeno potentes que se pueden utilizar para preparar respuestas específicas de antígeno. Las DC se pueden producir ex vivo y cargarse con diversos antígenos de proteínas y péptidos, así como extractos de células tumorales (Nestle, F. et al. (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. et al. (2000) *Nature Medicine* 6: 332-336). Como método de vacunación, la inmunización DC se puede combinar efectivamente con el bloqueo PD-1 para activar respuestas antitumorales más potentes.

Segundos agentes terapéuticos

El segundo agente terapéutico de la invención es LCL161, en el que LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)thiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 De acuerdo con la divulgación, el segundo agente terapéutico se puede seleccionar de uno o más de: 1) un inhibidor de IAP; 2) un inhibidor de quinasa TOR; 3) un inhibidor de ligasa HDM2; 4) un inhibidor de quinasa PIM; 5) un inhibidor de quinasa HER3; 6) un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); 7) un inhibidor de quinasa Janus; 8) un inhibidor del receptor de FGF; 9) un inhibidor del receptor de EGF; 10) un inhibidor de c-MET; 11) un inhibidor de ALK; 12) un inhibidor CDK4/6; 13) un inhibidor de PI3K; 14) un inhibidor de BRAF; 15) una célula T CAR (por ejemplo, una célula T CAR que dirige CD19); 16) un inhibidor de MEK; o 17) un inhibidor de BCR-ABL; por ejemplo, seleccionado de uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1

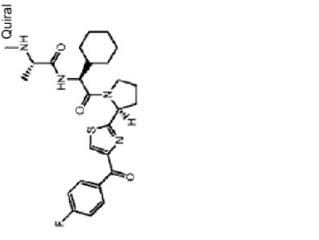
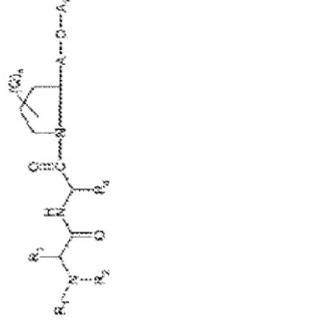
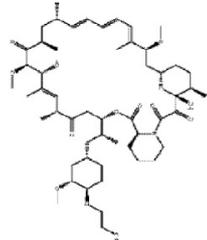
Nombre de estructura	Nombre	Estructura de compuesto	Publicaciones de patente	Indicaciones/ usos de ejemplo	Estructura genérica
LCL161			<p>Documentos WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336 (consulte, por ejemplo, en el documento WO2008/016893 (páginas 2-74); Compuestos de fórmula (I), en el que: R₁ es H R₂ es alquilo C₁-C₄; R₃ es alquilo C₁-C₄; R₄ es cicloalquilo C₃-C₁₀; A es het; D es C(O); A1 es anillo sustituido; y n es 0. Compuesto específico: Compuesto A en el Ejemplo 1, párrafo [122], página 29. Preparación del compuesto específico: Ejemplo 1).</p>	<p>Terapia para mieloma múltiple Terapia de cáncer de mama Terapia de cáncer pancreático Terapia de Trastornos de hematopoyesis</p>	
Rad-001	Everolimus, Afinitor		<p>Documento WO 2014/085318</p>	<p>Tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial Terapia de cáncer pulmonar microcítico Terapia de cáncer torácico/respiratorio Terapia de cáncer de próstata Terapia de mieloma múltiple Terapia de sarcoma Tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad Terapia de cáncer óseo Tratamiento de esclerosis tuberosa Terapia de cáncer de pulmón no microcítico Terapia de cáncer endocrino Terapia de linfoma Fármacos neurológicos (Misceláneos) Terapia de astrocitoma Terapia de cáncer cervical Terapia de cáncer neurológico Terapia de leucemia Inmunosupresores Tratamiento de rechazo de trasplante Terapia de cáncer gástrico Terapia de melanoma Fármacos antielépticos Terapia de cáncer de mama Terapia de cáncer de vejiga Fármacos oncolíticos</p>	

Tabla 1

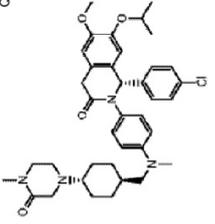
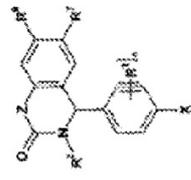
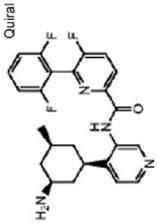
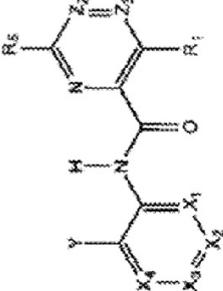
<p>CGM097</p>		<p>Quiral</p> 	<p>Documento WO 2011/076786 (véase, por ejemplo, páginas 2-11). Compuesto de fórmula (I), en el que: Z es CH₃; X es halógeno; Cada uno de R¹ y R² es R³O-, en el que R³ es alquilo C₁-C₇; R² es fenilo, sustituido en la posición para por (R³)₂ N-Y-, en el que Y es un enlace, un R³ es alquilo C₁-C₇ y el segundo R³ es (R³)₂N-cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇, en el que R³ junto con el N al que ellos se unen, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contienen 1 átomo de N, en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye con oxo y alquilo C₁-C₇; y n es 0.</p> <p>Compuesto específico y preparación de el mismo: ejemplo 106, página 265).</p>	<p>Terapia de tumor sólido</p>	
<p>Inhibidor de quimasa PIM</p>		<p>Quiral</p> 	<p>Documentos WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 (Consulte, por ejemplo, WO2010/026124 (páginas 9-14); Compuesto de la Fórmula I, en el que: X₁, X₂, y X₃ son CR₂, en el que R₂ es hidrógeno; X₄ es N; Y es cicloalquilo sustituido; Z₁ y Z₂ son CR₂, en el que R₂ es hidrógeno o halo; y R₃ es anilo sustituido.</p> <p>Compuesto específico y preparación del mismo: Ejemplo 70, página 132).</p>	<p>Terapia para mieloma múltiple Terapia de síndrome mielodisplásico Terapia de leucemia mieloide Terapia de linfoma no-Hodgkin</p>	
<p>LJM716</p>		<p>Anticuerpo monoclonal humano</p>	<p>Documentos WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551</p>	<p>Terapia de cáncer gástrico Cáncer esofágico Cáncer de estómago Fármacos oncolíticos Terapia de cáncer de mama Terapia de cáncer gastrointestinal/digestivo Terapia de cáncer de cabeza y cuello</p>	

Tabla 1

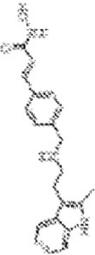
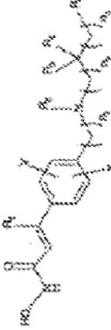
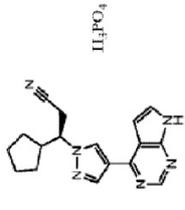
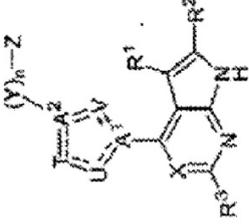
<p>LBH589</p>	<p>Panobinostat</p>		<p>Documentos WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399 (Consulte, por ejemplo, documento WO2002/022577 (páginas 4-6); Compuesto de la fórmula (I), en el que: R¹ es H; R² es H; R³ y R⁴ son H; R⁵ es heteroarilo sustituido; X y Y son H; n¹ es 1; n² es 1; y n³ es 0. El compuesto específico es el Ejemplo 200, página 63).</p>	<p>Terapia de cáncer de pulmón microcítico Terapia de cáncer torácico/respiratorio Terapia de cáncer de próstata Terapia de mieloma múltiple Terapia de síndrome mielodisplásico Terapia de cáncer óseo Terapia de cáncer de pulmón no microcítico Terapia de linfoma Terapia de cáncer neurológico Terapia de leucemia Agentes contra el VIH Inmunosupresores Tratamiento del rechazo de trasplante Terapia de melanoma Terapia de cáncer de mama Terapia de cáncer pancreático Terapia de cáncer colorrectal Terapia de glioblastoma multiforme Terapia de leucemia mieloide Terapia de cáncer hematológico Terapia de cáncer renal Terapia de cáncer en el cuello Terapia de linfoma no Hodgkin Terapia de cáncer de cabeza y cuello Terapia de trastornos de hematopoyesis Terapia de cáncer hepático</p>	
<p>INC424</p>	<p>Ruxolitinib Fosfato Jakavi</p>		<p>Documentos WO 2007/070514 EP 2474545 WO 2014/018632 (consulte, por ejemplo, en el documento WO2007/070514 (páginas 8-12); Compuesto de Fórmula I, en el que: A₁ es C; A₂ y T son N; U y V son CR₃, en el que R₃ es H; X es N; Y es alquileo C₁₋₆, sustituido con -D¹-D²-D³-D⁴, en el que D¹, D², y D³ están ausentes, y D⁴ es CN; Z es Cy¹, en el que Cy¹ es cicloalquilo; R¹ y R² son H; y n es 1. Compuesto específico y preparación de los mismos; Ejemplo 67, páginas 91-93).</p>	<p>Terapia de cáncer de próstata Terapia de leucemia linfocítica Terapia de mieloma múltiple Terapia de cáncer de pulmón Terapia de leucemia Tratamiento de caquexia Terapia de cáncer de mama Terapia de cáncer pancreático Tratamiento de artritis reumatoide Antisoriáticos Terapia de cáncer colorrectal Terapia de leucemia mieloide Terapia de cáncer hematológico Tratamiento de enfermedades autoinmunitarias Terapia de linfoma no Hodgkin Antitrombocíticos Agentes hematológicos (Misceláneos)</p>	

Tabla 1

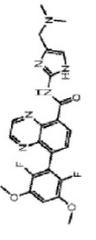
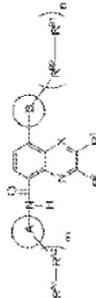
<p>BUW078</p>		<p>Documentos WO/2009/141386 US 2010/0105667 (consulte, por ejemplo, WO2009/141386 (páginas 9-10); compuesto de fórmula (i), en el que: X es N; R¹ y R² son hidrógeno; A es heteroarilo; R³ es un -NR^{3a}R^{3b}, en el que R^{3a} y R^{3b} son cada uno alquilo C₁₋₇, y R^{3c} es un alcanodilo; B es arilo; R⁴ es alcoxi C₁₋₃, de cadena recta o halo, y R⁵ es un enlace directo, M es 1, y n es 4.</p> <p>Compuesto específico y preparación del mismo. Ejemplo, 127, página 146).</p>	<p>División de angiogenia Modulación de transducción de señal</p>	
<p>BGJ398</p>		<p>Documento US 8,552,002 (consulte por ejemplo, ejemplo 145, columna 171 del documento US 8,552,002; por ejemplo, abarcado por la fórmula (I) encontrado en la columna 6. X es CR², en el que R² es H Y es N Z es N X es O R¹ es una fracción orgánica sustituida unida a través de un enlazador (L1), -L-, en el que la fracción orgánica es un grupo ciclico (específicamente fenilo) sustituido por 4-etilpiperazilo y -L1- es NRa en el que Ra es H R² es una fracción orgánica, específicamente H R³ es una fracción orgánica, específicamente alifática inferior, por ejemplo, metilo n es 4 R⁴ es específicamente cloro, cloro, metoxi o metoxi).</p>	<p>Terapia de cáncer gastrointestinal/digestivo Terapia de cáncer hematológico Terapia de tumores sólidos</p>	

Tabla 1

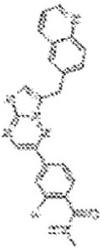
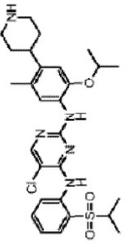
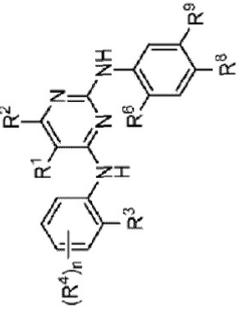
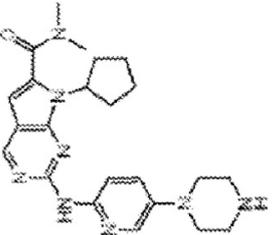
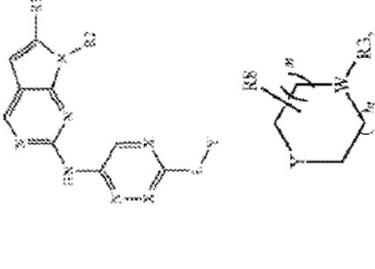
<p>INC280</p>			<p>EP2099447; US7,767,675 (véase, por ejemplo, para un genérico en la Reivindicación 1 del documento EP2099447; ejemplares en la reivindicación 53 del documento EP2099447, y reivindicación 4 del documento de patente US 7.767.675).</p>	<p>Terapia de cáncer de pulmón no microcítico Terapia multiforme de glioblastoma Terapia de cáncer renal Terapia de tumores sólidos Terapia de cáncer hepático</p>	
<p>LDK378</p>	<p>Zykadia</p>		<p>Documento WO 2008/073687; Documento US 8,039,479 (consulte, por ejemplo, Ejemplo 7, compuesto 66 del documento WO2008/073687; Documento US 8,039,479; género en la reivindicación 1; ejemplar en la reivindicación 5 Subgénero fórmula (2) R¹ es halo; R² es H; R³ es SO₂R¹² y R¹² es alquilo C₁₋₆; R⁴ es H (n = 1); R⁶ es isopropoxi; y Uno de R⁸ y R⁹ es (CR²)_qY en el que q es 0, Y es piperidinio y el otro es alquilo C₁₋₄).</p>	<p>Terapia de cáncer de pulmón no microcítico Terapia de tumores sólidos</p>	
<p>LEE011</p>			<p>Documento US 8,415,355 US 8,685,980 (consulte, por ejemplo, Ejemplo 74, columna 66 del documento US 8,415,355; generalmente divulgado por la fórmula (I) encontrado en la columna 3-4 del documento US 8,415,355; X es CR9, en el que R9 es H R1 es CONR5R6, en el que R5 y R6 ambos son alquilo C1-8, específicamente metilo R2 es cicloalquilo C3-14, específicamente ciclopentilo L es un enlace Y es parte del grup divulgado, en el que, Y es N, cero R8 está presente, W es N, m y n ambos son 1, y R3 es H Consulte también, documento US 8,685,980</p>	<p>Terapia de linfoma Terapia de cáncer neurológico Terapia de melanoma Terapia de cáncer de mama Terapia de tumores sólidos</p>	

Tabla 1

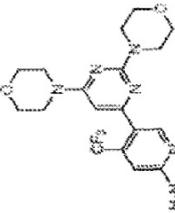
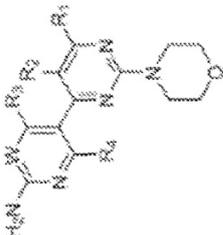
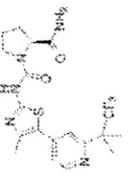
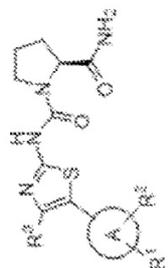
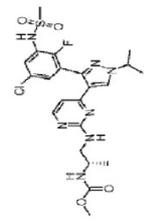
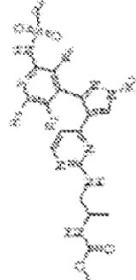
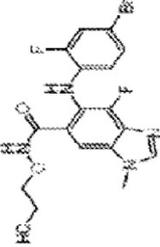
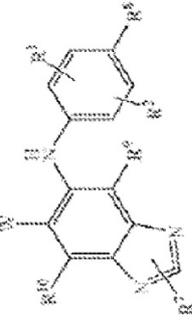
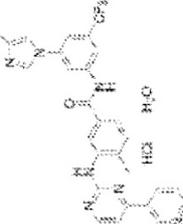
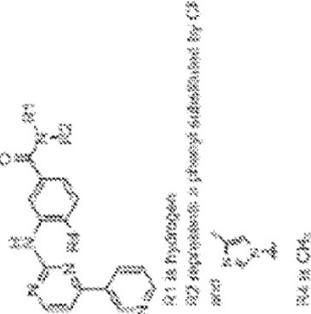
<p>BMK120</p>	<p>Buparlisib</p>		<p>Documento WO2007/084786 Nombre químico: 4-(trifluorometil)-5-(2,5-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina (consulte, por ejemplo, documento WO2007/084786 (en las páginas 21-22); Compuesto de la fórmula (I), en el que W es CRw y Rw es hidrógeno R1 es heterociclo no sustituido R2 es hidrógeno R3 es alquilo sustituido R4 es hidrógeno Compuesto específico: Ejemplo 10 (en párrafo 0369 en página 140) Preparación de compuesto específico: Ejemplo 10).</p>	<p>Terapia de cáncer de próstata Terapia de cáncer de pulmón no microcítico Terapia de cáncer endocrino Terapia de leucemia. Terapia de cáncer de ovario, Terapia de melanoma, Terapia de cáncer de vejiga, fármacos oncolíticos, terapia de cáncer de mama, terapia de cáncer del sistema reproductor femenino, terapia de cáncer gastrointestinal/digestivo Terapia de cáncer colorrectal, Terapia de glioblastoma multiforme, Terapia de tumores sólidos, Terapia de linfoma no Hodgkin Terapia de trastornos de hematopoyesis Terapia de cáncer de cabeza y cuello</p>	
<p>BYL719</p>			<p>Documento WO 2010/029082. Nombre químico: ácido (S)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico 2-amida 1-((4-metil-5-(2-(2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il)-triazol-2-il)-amida (consulte, por ejemplo, en el documento WO2010/029082; Preparación de compuesto específico: Ejemplo 15 en la página 55 páginas 55-56 Géneros divulgados (consulte, por ejemplo, reivindicación 1 en la página 138-139). Compuesto de fórmula 1, en el que A es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1H-benzof[imidazolilo; R¹ es alquilo C₁₋₆, sustituido, en el que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de uno o más, preferiblemente uno a nueve de los siguientes: deuterio, flúor, o uno o dos de las siguientes fracciones cicloalquilo C₃-C₆, R² es hidrógeno R³ es metilo).</p>	<p>Terapia de cáncer gástrico Terapia de cáncer de mama Terapia de cáncer pancreático Terapia de cáncer gastrointestinal/digestivo Terapia de tumores sólidos, Terapia de cáncer de cabeza y cuello</p>	
<p>LGX818</p>	<p>Encorafenib</p>		<p>Documento WO 2011/025927 US 8.501.756 (consulte, por ejemplo, Estructura de compuesto: Consulte página 59 (ejemplo 6/compuesto 9) del documento WO 2011025927; Consulte columna 45 en el documento US 8.501.758 R₁ es H R₂ es halo (cloro) R₃ es halo (fluoro) R₄ es R₅ y R₆ es alquilo C₁₋₆ (metilo) R₅ es halo (fluoro) R₆ es alquilo C₁₋₄ (isopropilo); Y es CR₅ y R₆ es H Documento WO 2011/025927: estructura genérica en página 6 y estructura en página 59).</p>	<p>Terapia de cáncer de pulmón no microcítico Terapia de melanoma, Terapia de cáncer colorrectal</p>	

Tabla 1

<p>CTL019</p>	<p>Tisagenlecleucel T</p>	<p>CART-19</p>	<p>Documento WO2012/079000 (consulte, por ejemplo, página 58, 65, SEQ ID NO: 12 es CAR completo, y SEQ ID NO: 14 es CD19 scFv).</p>	<p>Terapia de leucemia linfocítica Terapia de linfoma no Hodgkin</p>	
<p>MEK162</p>	<p>Binimetinib</p>		<p>Documento WO03/077914 (consulte, por ejemplo, estructura genética: Consulte página 8-10 del documento WO03/077914; Estructura específica: Consulte página 70 (Ejemplo 18/compuestos 29II) del documento WO03/077914; R¹ es halógeno; R² es hidrógeno; R³ es alquilo C₁-C₁₀, sustituido con OR⁴ y R⁵ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es alquilo C₁-C₁₀; R⁶ es -Br; R⁷ es halógeno; R¹⁰ es hidrógeno; W es -C(O)NR⁹OR⁷).</p>	<p>Terapia de cáncer de pulmón no microcítico Tratamiento de trastornos genéticos multisistema, Terapia de melanoma Terapia de cáncer de ovario Terapia de cáncer gastrointestinal/digestivo Tratamiento de artritis reumatoide Terapia de cáncer colorrectal</p>	
<p>AMN107</p>	<p>Monohidrato de HCl Nicotinilb, Tasigna</p>		<p>Documentos WO2004/005281 US 7,169,791 (consulte, 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 de leucemia linfocítica Fármacos antiparkinsonianos Terapia de cáncer neurológico Terapia de melanoma Terapia de cáncer gastrointestinal/digestivo Terapia de cáncer colorrectal Terapia de leucemia mielode Terapia de cáncer de cabeza y cuello Tratamiento de hipertensión pulmonar</p>	

Terapias de combinación de ejemplo

En ciertas realizaciones, el inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria se utiliza en un método o composición descrita en este documento. El inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria es el anticuerpo anti-PD-1 Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab (solo o en combinación con otros inmunomoduladores) y se utiliza en combinación con el inhibidor de LCL161 de Apoptosis (IAP). En una realización, una o más de las combinaciones mencionadas anteriormente se utilizan para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento (por ejemplo, un trastorno divulgado en la Tabla 1). En una realización, una o más de las combinaciones mencionadas anteriormente se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento (por ejemplo, un cáncer divulgado en la Tabla 1).

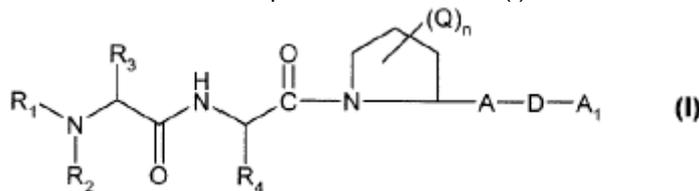
En algunos aspectos de la divulgación, uno o más de los inmunomoduladores descritos en este documento se utilizan en combinación con:

- 1) (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoi)ltiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino) propanamida;
- 2) ((1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 30S, 32S, 35R)-1,18-dihidroxi-12-((1R)-2-((1S,3R, 4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxiciclohexil)-1-metiletil)-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-11,36-dioxa-4-azatriclo[3.0.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentaona);
- 3) (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona;
- 4) N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida;
- 5) anticuerpo monoclonal anti-HER3 o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una VH de la SEQ ID NO: 141 y VL de la SEQ ID NO: 140, como se describe en el documento U.S. 8,735,551;
- 6) (E)-N-hidroxi-3-(4-(((2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil)amino)metil)fenil) acrilamida;
- 7) (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- y/o
- 8) (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico.

Cada una de estas combinaciones se discute con más detalle a continuación.

En un aspecto, el inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (solo o en combinación con otros inmunomoduladores) se utiliza en combinación con un inhibidor de IAP para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento (por ejemplo, un cáncer divulgado en la Tabla 1). El inhibidor IAP se divulga en la Tabla 1 como LCL161, o en una publicación mencionada en la Tabla 1, por ejemplo, Publicación de Patente Internacional No. WO2008/016893 (por ejemplo, Fórmula (I), Ejemplo 1, y Compuesto A), Patente Europea No. 2051990, y Patente de Estados Unidos No. 8,546,336. En ciertos aspectos, el inhibidor IAP se divulga, por ejemplo, en la Publicación de Patente Internacional No. WO2008/016893 (por ejemplo, Fórmula (I), Ejemplo 1, y Compuesto A), Patente Europea No. 2051990, y Patente de Estados Unidos No. 8,546,336. En un aspecto, el inhibidor IAP, por ejemplo, LCL161, tiene la estructura (compuesta o genérica) proporcionada en la Tabla 1, o como se divulga en la publicación mencionada en la Tabla 1, por ejemplo, Publicación de Patente Internacional No. WO2008/016893 (por ejemplo, Fórmula (I), Ejemplo 1, y Compuesto A), Patente Europea No. 2051990, y Patente de Estados Unidos No. 8,546,336. En un aspecto, el inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (por ejemplo, uno de Nivolumab, Pembrolizumab o MSB0010718C) se utiliza en combinación con LCL161 para tratar un cáncer o trastorno descrito en la Tabla 1, por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un cáncer de mama o un cáncer pancreático; o una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, mieloma múltiple o un trastorno hematopoyético.

En un aspecto divulgado, el inhibidor IAP es un compuesto de la Fórmula (I):

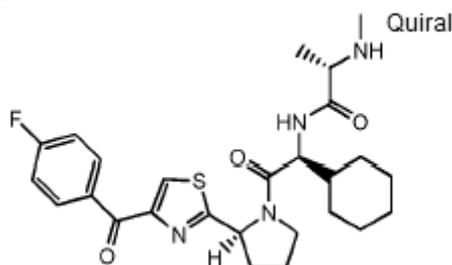


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- R₁ es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₁₀, cuyo R₁ puede ser no sustituido o sustituido;
- R₂ es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀ cuyo R₂ puede ser no sustituido o sustituido;
- R₃ es H, CF₃, C₂F₆, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, CH₂-Z, o
- R₂ y R₃, tomados juntos con el átomo de nitrógeno a la que están unidos, forman un anillo heterocíclico, cuyo alquilo, alquenilo, alquinilo o anillo het puede ser no sustituido o sustituido;
- Z es H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F o CH₂OH;
- R₄ es alquilo C₀-10, alquenilo C₀-10, alquinilo C₀-10, cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el grupo alquilo C₀-10, o cicloalquilo es sustituido o no sustituido;
- A es het, que se puede sustituir o no sustituir;

- D es alquileo C₁-C₇ o alqueniilo C₂-C₉, C(O), O, NR₇, S(O)_r, C(O)-alquilo C₁-C₁₀, O-alquilo C₁-C₁₀, S(O)_r-alquilo C_rC₁₀, C(O)arilalquilo C₀-C₁₀, O-arilalquilo C₀-C₁₀, o S(O)_r arilalquilo C₀-C₁₀, cuyos grupos alquilo y arilo pueden ser no sustituidos o sustituidos;
r es O, 1 o 2;
- 5 A₁ es un arilo sustituido o no sustituido o het no sustituido o sustituido cuyos sustituyentes sobre arilo y het son halo, alquilo, alcoxi inferior, NR₅R₆, CN, NO₂ o SR₅;
cada Q es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, aril alcoxi C₁-C₁₀, OH, O-alquilo C₁-C₁₀, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, arilo, aril alquilo C₁-C₁₀, O-(CH₂)₀₋₆ arilo, (CH₂)₁₋₆ het, het, O-(CH₂)₁₋₆ het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂)SR₁₁, S(O)R₁₁S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), o NR₁₁-S(O)₂(R₁₂), en el que el alquilo, cicloalquilo y arilo son no sustituidos o sustituidos;
10 n es 0, 1, 2 o 3, 4, 5, 6 o 7;
het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1-4 átomos en el heteroanillo seleccionados de N, O y S o un sistema de anillos fusionado de 8 a 12 miembros que incluye un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos en el heteroanillo seleccionados de N, O y S, cuyo het es sustituido o no sustituido;
- 15 R₁₁ y R₁₂ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, (CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)_{1,2}, C(O)-alquilo C₁-C₁₀, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, -C(S)-alquilo C₁-C₁₀, -C(S)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo C₃-C₇, -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-arilo o C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, C(O)R₁₁, C(O)NR₁₁R₁₂, C(O)OR₁₁, S(O)_nR₁₁, S(O)_{1n}NR₁₁R₁₂, m = 1 o 2, C(S)R₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)OR₁₁, en el que el alquilo, cicloalquilo y arilo son no sustituidos o sustituidos;
- 20 o R₁₁ y R₁₂ son un sustituyente que facilita el transporte de la molécula a través de una membrana celular,
o R₁₁ y R₁₂ juntos con el átomo de nitrógeno forman het,
25 en el que los sustituyentes alquilo de R₁₁ y R₁₂ puede ser no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₁₀, halógeno, OH, O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, CF₃ o NR₁₁R₁₂;
sustituyentes de cicloalquilo sustituidos de R₁₁ y R₁₂ se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados de un alqueno C₂-C₁₀; alquilo C₁-C₆; halógeno; OH; O-alquilo C₁-C₆; S-alquilo C₁-C₆, CF₃; o NR₁₁R₁₂;
het sustituido o arilo sustituido de R₁₁ y R₁₂ se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, CNO-C(O)-alquilo C_rC₄ y C(O)-O-alquilo C_rC₄;
- 30 R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril alquilo inferior, cicloalquilo, o cicloalquil alquilo inferior, C(O)R₅; S(O)R₅ C(O)OR₅ C(O)N R₅R₆, y los susituyente en los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, Q, y A y A₁ son independientemente halo, hidroxilo, alquilo inferior, alqueniilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, alcoxi inferior, arilo, aril alquilo inferior, amino, amino alquilo inferior, dialquilamino inferior, alcanilo inferior, amino alcoxi inferior, nitro, ciano, ciano alquilo inferior, carboxi, carbalcoxi inferior, alcanilo inferior, arilo, arilalcanilo inferior, carbamoilo, N-mono- o N,N-di alquil carbamoilo inferior, éster de ácido alquil carbámico inferior, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, sulfoamino, sulfonamida, benzosulfonamida, sulfonato, sulfanil alquilo inferior, aril sulfonamida, sulfonato de arilo sustituido con halógeno, alquilsulfinilo inferior, arilsulfinilo inferior; aril- alquilsulfinilo inferior, alquilarilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, aril-alquilsulfonilo inferior, aril alquil inferior alquilarilsulfonilo inferior, halógeno- alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, fosfona (-P(=O)(OH)₂), hidroxilalcoxi inferior fosforil o di-alcoxi fosforilo inferior, (R₉)NC(O)-NR₁₀R₁₃, éster de ácido alquil carbámico inferior o carbamatos o -NR₈R₁₄, en el que
- 35 R₈ y R₁₄ pueden ser los mismos o diferentes y son independientemente H o alquilo inferior, o R₈ y R₁₄, juntos con el átomo de N, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene átomos de nitrógeno en el heteroanillo y opcionalmente puede contener uno o dos átomos adicionales en el heteroanillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo heterocíclico puede ser no sustituido o sustituido con alquilo inferior, halo, alqueniilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilo inferior, amino, dialquil amino inferior, ciano, carboxi, carbalcoxi inferior, formilo, alcanilo inferior, oxo, carbamoilo, alquil carbamoilo N-inferior o N,N-diinferior, mercapto, o alquiltio inferior; y
- 40 R₉, R₁₀ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, arilo, aril alquilo inferior, arilo sustituido con halógeno, aril alquilo inferior sustituido con halógeno.

En una realización, LCL161 tiene la siguiente estructura:



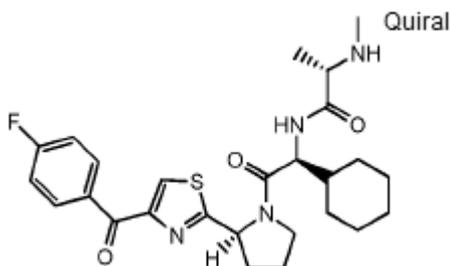
- 55 De acuerdo con la invención, LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoi)ltiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida.

LCL161 e Inmunomoduladores

5 LCL161, también conocido como LCL161 mimético SMAC es un segundo activador derivado de mitocondrias (SMAC) mimético biodisponible e inhibidor de la familia de proteínas IAP de caspasas (inhibidor de la proteína de la apoptosis) con actividad antineoplásica. El LCL161 SMAC mimético se une a las IAP, como la IAP ligada al cromosoma X (XIAP) y las IAP celulares 1 y 2. Dado que las IAP protegen a las células cancerosas del proceso de apoptosis, este agente se puede utilizar para restaurar y promover la inducción de apoptosis a través de las rutas de señalización apoptótica en las células cancerosas. Las IAP se sobreexpresan por muchos tipos de células cancerosas y suprimen la apoptosis al unir e inhibir las caspasas-3, -7 y -9 activas, que desempeñan papeles esenciales en la apoptosis (muerte celular programada), necrosis e inflamación.

15 En una realización, LCL161 tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1, o como se divulga en la publicación mencionada en la Tabla 1, por ejemplo, Publicación de Patente Internacional No. WO2008/016893 (por ejemplo, Fórmula (I), Ejemplo 1, y Compuesto A), Patente Europea No. 2051990, y Patente de Estados Unidos No. 8,546,336.

En una realización, LCL161 tiene la siguiente estructura:



20 LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida.

25 En una realización, el inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (es decir el inhibidor PD-1 Nivolumab, Pidilizumab o Pembrolizumab) se utiliza en combinación con LCL161 para tratar un cáncer o trastorno descrito en la Tabla 1, por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un cáncer de mama o un cáncer pancreático; o una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, mieloma múltiple o un trastorno hematopoyético.

30 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra por vía intravenosa. En una realización, en una terapia de combinación, LCL161 se administra por vía oral. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete días, por ejemplo, tres días, después de que se administra LCL161, por ejemplo, por vía oral. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete días, por ejemplo, tres días, antes de que se administra LCL161, por ejemplo, por vía oral. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra, por ejemplo, por vía intravenosa, en el mismo día, cuando se administra LCL161, por ejemplo, por vía oral.

35 En una realización, la administración del inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (el molécula de anticuerpo anti-PD-1) y LCL161 resulta en un efecto sinérgico. En ciertas realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración LCL161 que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición de crecimiento, es menor que la dosis terapéutica de LCL161 como una monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor. En otras realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración del inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (el molécula de anticuerpo anti-PD-1) que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición de crecimiento, es menor que la dosis terapéutica del inhibidor de la molécula de criterio de valoración inmunitaria (el molécula de anticuerpo anti-PD-1) como una monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor. En una realización, administración de LCL161, solo o en combinación con la molécula de anticuerpo anti-PD-1, aumenta la expresión de una citoquina inmunoactiva, por ejemplo, IFN γ , en el cáncer o el sujeto. En otra realización, la administración de LCL161, solo o en combinación con la molécula de anticuerpo anti-PD-1, reduce la expresión de una citoquina inmunosupresora, por ejemplo, IL-10, en el cáncer o el sujeto.

40 En una realización, el LCL161 se administra a una dosis (por ejemplo, dosis oral) de aproximadamente 10-3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 20-2400 mg, aproximadamente 50-1800 mg, aproximadamente 100-1500 mg, aproximadamente 200-1200 mg, aproximadamente 300-900 mg, por ejemplo, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 2100 mg, o aproximadamente 2400 mg. En una realización, LCL161 se administra una vez a la semana o una vez cada dos semanas.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una combinación farmacéutica, específicamente un producto de combinación farmacéutica, que comprende la combinación de un inmunomodulador y un agente divulgado en este documento.

5

El término “combinación farmacéutica”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un producto obtenido mezclando o combinando en una combinación no fija los ingredientes activos.

10

El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos se administran por separado o juntos, independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, en los que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos del ingrediente activo en el sujeto en necesidad. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

15

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

20

Se demostró que la combinación de la presente divulgación posee propiedades terapéuticas beneficiosas, por ejemplo, interacción sinérgica, fuerte respuesta antitumoral in vivo e in vitro, que se puede utilizar como medicamento. Sus características lo hacen particularmente útil para el tratamiento del cáncer.

25

Los cánceres adecuados que pueden tratarse con la combinación de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC). En una realización preferida, el cáncer es NSCLC.

30

La combinación de acuerdo con la presente divulgación se puede administrar además o adicionalmente especialmente para 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 como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

35

Por ejemplo, el término “conjuntamente (terapéuticamente) activo” puede significar que los compuestos se pueden administrar por separado o secuencialmente (de manera escalonada de forma crónica, especialmente de forma específica de secuencia) en intervalos de tiempo que preferiblemente, en animales de sangre caliente, especialmente humanos, que se van a tratar, y todavía muestran una interacción (preferiblemente sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). Un efecto terapéutico conjunto puede, entre otras cosas, determinarse siguiendo los niveles en sangre, mostrando que ambos compuestos están presentes en la sangre del humano que se va a tratar al menos durante ciertos intervalos de tiempo, pero esto no excluye el caso en que los compuestos son activos conjuntamente aunque no están presentes en la sangre simultáneamente.

40

La presente divulgación también describe el método para el tratamiento de una enfermedad mediada por ALK, en la que la combinación de (i) LDK378, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) Nivolumab o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es por separado o en conjunto.

45

La presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende cantidades efectivas de (i) LDK378, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) Nivolumab, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

La presente divulgación también describe la combinación farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación 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 en la que (i) LDK378, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) Nivolumab, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los socios de combinación muestren un efecto cooperativo (= conjunto). Las formulaciones independientes o las partes de la formulación, producto o composición se pueden, entonces, administrar simultáneamente o escalonada cronológicamente, es decir, en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. En las terapias combinadas de la divulgación, los compuestos útiles según la divulgación pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Más aún, los socios de combinación se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende LDK378 y Nivolumab); (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 divulgación y el otro agente terapéutico. En una realización, el efecto de la combinación es sinérgico.

55

60

La dosificación terapéuticamente efectiva de la combinación de la divulgación, o composición farmacéutica, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la

misma que se está tratando, y puede ser determinado por técnicas clínicas estándar. Además, los ensayos in vitro o in vivo se pueden emplear opcionalmente para ayudar a identificar rangos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear también puede depender de la vía de administración y la gravedad de la afección a tratar y puede decidirse de acuerdo con el criterio del profesional y las circunstancias de cada sujeto en vista de, por ejemplo, estudios clínicos publicados.

Composiciones y kits farmacéuticos

En otro aspecto, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, formulada junto con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

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

Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente 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 utilizar 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, estos se prefieren. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluidas aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, 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 el presente documento son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables; se conocen en el campo sales farmacéuticamente aceptables que forman contraponos adecuados.

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 e infusibles), dispersiones o suspensiones, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración previsto y la aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infusibles. El modo preferido de administración es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En una realización preferida, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En otra realización 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, revestimientos, surfactantes, 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 los mismos, como conocerían aquellos expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. Pharmaceutical Press 2011; y versiones posteriores del mismo). 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. También se puede seguir otra divulgación en el presente documento relacionada con la composición farmacéutica.

De acuerdo con la presente divulgación, los socios 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 adecuadas para la administración enteral, 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 se puede procesar para preparar una forma de dosificación final: un comprimido o una cápsula. Esto se puede lograr comprimiendo la combinación final de la combinación, opcionalmente junto con uno o más excipientes. La compresión se puede lograr, por ejemplo, con una prensa rotatoria de comprimidos. Se pueden preparar comprimidos de diferentes formas (redonda, ovalada u otra forma adecuada). El comprimido se puede recubrir o no mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar 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 de azúcar. La formulación para uso oral se puede presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o excipiente a base de celulosa, o como cápsulas de gelatina blanda en las que 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 parenteralmente”, como se utiliza en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, Inyección e infusión intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal.

Las composiciones terapéuticas normalmente deberían 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 se pueden preparar incorporando el compuesto activo (es decir, anticuerpo o porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución filtrada previamente estéril del mismo. La fluidez adecuada de una solución se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Las moléculas de anticuerpo se pueden administrar mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la ruta/modo de administración preferido es la inyección o infusión intravenosa. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo se pueden administrar por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min; preferiblemente menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², preferiblemente aproximadamente 5 a 50 mg/m², aproximadamente 7 a 25 mg/m² y más preferiblemente, aproximadamente 10 mg/m². Como apreciará el experto en la materia, la ruta y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados. En ciertas realizaciones, el compuesto activo se puede preparar con un vehículo que protegerá el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etileno y vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R, Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

En ciertas realizaciones, una molécula de anticuerpo se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) también se pueden incluir en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimir en comprimidos o incorporarse directamente a la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, grageas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar un compuesto de la invención por otro medio que no sea la administración parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Las composiciones terapéuticas también se pueden administrar 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, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se utiliza en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se van a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de combinar dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

El término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto sujeto que puede engendrar una respuesta biológica o médica en una célula, tejido, órgano, sistema, animal o humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico. La dosis efectiva de cada agente asociado de combinación empleado en las combinaciones descritas en el presente documento puede variar dependiendo del compuesto particular o composición

farmacéutica empleada, el modo de administración, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario de habilidad ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del medicamento requerido 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 medicamento.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo puede variar de acuerdo con los factores como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o la porción de anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente efectiva es también aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan los efectos tóxicos o perjudiciales del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo. Una "dosis terapéuticamente efectiva" inhibe preferiblemente un parámetro medible, por ejemplo, la tasa de crecimiento tumoral en al menos aproximadamente 20%, más preferiblemente en al menos aproximadamente 40%, incluso más preferiblemente en al menos aproximadamente 60%, y aún más preferiblemente en al menos alrededor del 80% en relación con sujetos no tratados. La capacidad de un compuesto para inhibir un parámetro medible, por ejemplo, cáncer, puede evaluarse en un sistema modelo animal que predice 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 en la materia.

Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, dado que se utiliza una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

Los métodos para administrar las moléculas de anticuerpos son conocidos en la técnica y se describen a continuación. Las dosificaciones adecuadas de las moléculas utilizadas dependerán de la edad y peso del sujeto y el fármaco particular utilizado. Se pueden determinar las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 por un experto. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El programa de dosificación puede variar desde por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg una semana sí, una semana no.

Un rango de ejemplo no limitativo para una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de una molécula de anticuerpo es 0.1-30 mg/kg, más preferiblemente 1-25 mg/kg. Se pueden determinar las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 por un experto. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, 1 a 10 mg/kg, 5 a 15 mg/kg, 10 a 20 mg/kg, 15 a 25 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El programa de dosificación puede variar desde por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg una semana sí, una semana no. La molécula de anticuerpo se puede administrar por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min, preferiblemente menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², preferiblemente aproximadamente 5 a 50 mg/m², aproximadamente 7 a 25 mg/m², y más preferiblemente, aproximadamente 10 mg/m². Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que se va a aliviar. Se debe entender además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de dosificación establecidos en este documento son solo de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada.

Las moléculas de anticuerpo se pueden utilizar 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 requiera dicho tratamiento. Las moléculas de anticuerpos se pueden utilizar para suministrar una variedad de agentes terapéuticos, por ejemplo, una fracción citotóxica, 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 recubrimiento viral), o mezclas de las mismas.

También dentro del alcance de la invención hay un kit que incluye una terapia de combinación descrita en este documento. 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

administración; portadores farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

Usos de las terapias de combinación

5

Las terapias de combinación divulgadas en el presente documento tienen utilidades terapéuticas y profilácticas in vitro e in vivo. Por ejemplo, estas moléculas se pueden administrar 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, tales como cánceres.

10

Como se utiliza en el presente documento, 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 mejora de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas discernibles) de un trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, resultante de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como las terapias de combinación divulgadas en este documento). En realizaciones específicas, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la mejora 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 realizaciones, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la inhibición de la progresión de un trastorno proliferativo, ya sea físicamente, por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras realizaciones, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la reducción o estabilización del tamaño del tumor o recuento de células cancerosas.

15

20

En algunas realizaciones, 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 la misma), para prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o 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.

25

30

El término “tratamiento” comprende, por ejemplo, la administración terapéutica de una o más terapias de combinación divulgadas en el presente documento a un sujeto, por ejemplo, un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, que necesita dicho tratamiento. En la realización, 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.

35

Como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” pretende incluir animales humanos y no humanos. En una realización, el sujeto es un sujeto humano, por ejemplo, un paciente humano que tiene un trastorno o afección caracterizada por proliferación celular anormal y/o funcionamiento inmunitario. El término “animales no humanos” incluye mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos. En una realización, el sujeto es un humano. En una realización, el sujeto es un paciente humano que necesita potenciación de una respuesta inmunitaria. El término “sujeto necesitado” se refiere a un animal de sangre caliente, en particular a un ser humano que se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida del tratamiento. En una realización, el sujeto está inmunocomprometido, por ejemplo, el sujeto se somete o se sometió a una quimioterapia o radioterapia. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está o está en riesgo de ser inmunocomprometido como resultado de una infección. Los métodos y composiciones descritos en este documento 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 este documento pueden potenciar una serie de actividades inmunitarias. En una realización, el sujeto tiene mayor número o actividad de linfocitos T (TIL) infiltrantes de tumores. En otra realización, el sujeto tiene mayor expresión o actividad de interferón-gamma (IFN- γ). En otra realización más, el sujeto ha disminuido la expresión o actividad de PD-L1.

40

45

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la divulgación proporciona un método para modificar una respuesta inmunitaria en un sujeto que comprende administrar al sujeto la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, de modo que se modifica la respuesta inmunitaria en el sujeto. En una realización, la respuesta inmunitaria es potenciada, estimulada o regulada al alza. En un aspecto, las moléculas de anticuerpos potencian una respuesta inmunitaria en un sujeto mediante el bloqueo de un inhibidor de criterio de valoración (por ejemplo, PD-1, PD-L1, LAG-3 o TIM-3).

Cáncer

60

El bloqueo de los inhibidores del criterio de valoración, por ejemplo, PD-1, puede mejorar una 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 et al. (2002) Nat Med 8: 787-9). La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede dar como resultado una disminución de los linfocitos infiltrantes de tumores, una disminución de la proliferación mediada por el receptor de células T y/o la evasión inmunitaria por las células cancerosas (Dong et al. (2003) J Mol Med 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100).

65

En un aspecto, la divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto in vivo utilizando un inmunomodulador y, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti- PD-1 o anti-PD-L1, sola o en combinación con un segundo agente descrito en este documento, de tal manera que se inhiba o reduzca el crecimiento de tumores cancerosos. Se puede utilizar un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 en combinación con uno o más de: un agente divulgado en la Tabla 1, un tratamiento estándar de atención (por ejemplo, para cánceres), otro anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, otro inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora); una vacuna, por ejemplo, una vacuna contra el cáncer terapéutica; u otras formas de inmunoterapia celular, como se describe a continuación.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células de tumor en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia de combinación divulgada en este documento. En un aspecto, los métodos son adecuados para el tratamiento de cáncer in vivo. Cuando los anticuerpos para PD-1 se administran en combinación con uno o más agentes, la combinación se puede administrar en cualquier orden o simultáneamente.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un sujeto, por ejemplo, reducir o aliviar, una afección o trastorno proliferativo (por ejemplo, un cáncer), por ejemplo, tumor sólido, un tumor de tejido blando, o una lesión metastásica, en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto uno o más inmunomoduladores, por ejemplo, moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 descritas en este documento, solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas (por ejemplo, uno o más agentes de la Tabla 1).

Como se utiliza en el presente documento, el término “cáncer” pretende incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos neoplásicos malignos, independientemente del tipo histopatológico o etapa de invasividad. Los ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y lesiones metastásicas. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen neoplasias malignas, por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas, de los diversos sistemas orgánicos, como los que afectan el hígado, pulmón, mama, linfoides, gastrointestinal (por ejemplo, colon), tracto genitourinario (por ejemplo, células renales, células uroteliales), próstata y faringe. Los adenocarcinomas incluyen tumores malignos como la mayoría de los cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón de célula no microcítica, cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago. En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma en estadio avanzado. Las lesiones metastásicas de los cánceres mencionados también se pueden tratar o prevenirse utilizando los métodos y composiciones de la divulgación.

Los cánceres de ejemplo cuyo crecimiento se puede inhibir utilizando las moléculas de anticuerpos divulgadas en el presente documento incluyen cánceres que normalmente 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 microcíticas). Adicionalmente, las neoplasias malignas recurrentes o resistentes se pueden tratar utilizando las moléculas de anticuerpo descritas en este documento.

Ejemplos de otros cánceres que se pueden tratar incluyen cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer anal, gastroesofágico, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de 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, que incluyen 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 ambientalmente, incluidos los inducidos por el asbesto y las combinaciones de dichos cánceres.

El tratamiento de cánceres metastásicos, por ejemplo, cánceres metastásicos que expresan PD-L1 (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17: 133-144) se puede efectuar utilizando las moléculas de anticuerpo descritas en este documento. En una realización, el cáncer expresa un nivel elevado de PD-L1, IFN γ y/o CD8.

Las afecciones de cáncer hematológico son los tipos de cáncer tales como leucemia y afecciones 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 (AML) y leucemia linfóide aguda (ALL). La leucemia crónica incluye leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia linfóide crónica (CLL). Otras afecciones relacionadas incluyen síndromes mielodisplásicos (MDS, anteriormente conocidos como

“preleucemia”), que son una colección diversa de afecciones hematológicas unidas por la producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides y el riesgo de transformación a AML.

5 En otras realizaciones, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica o cáncer que incluye, pero sin limitación, una leucemia o un linfoma. Por ejemplo, la terapia de combinación se puede utilizar para tratar cánceres y neoplasias malignas que incluyen, pero no se limitan a, leucemias agudas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda de células B (“BALL”), leucemia linfocítica aguda de células T (“TALL”), leucemia linfocítica aguda (ALL); una o más leucemias crónicas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL); cánceres hematológicos adicionales o afecciones hematológicas que incluyen, entre otras,
10 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 capilares, linfoma folicular de células pequeñas o células grandes, afecciones linfoproliferativas malignas, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, linfoma plasmablasto, neoplasma de células dendríticas plasmocitoides, neoplasia de Waldenström y macroglobina, que es una macroglobina
15 muy diversa colección de afecciones hematológicas unidas por producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides, y similares. En algunas realizaciones, el linfoma (por ejemplo, un linfoma anaplásico de células grandes o un linfoma no Hodgkin) tiene, o se identifica que tiene, una translocación ALK, por ejemplo, una fusión EML4-ALK.

20 En una realización, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de célula no microcítica (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología epidermoide y no epidermoide)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de célula renal, por ejemplo, carcinoma de célula renal de célula clara), 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 estrógeno, receptor de progesterona, o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama negativo triple), un cáncer
25 colorrectal, un cáncer pancreático, un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de célula epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer cervical, una enfermedad linfoproliferativa (por ejemplo, una enfermedad linfoproliferativa posterior a trasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de célula T, un linfoma no-Hodgkin, o una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide).

30 En otra realización, el cáncer se selecciona de un carcinoma (por ejemplo, carcinoma avanzado o metastásico), melanoma o un carcinoma de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón de célula no microcítica.

35 En una realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón de célula no microcítica (NSCLC). En ciertas realizaciones, el cáncer de pulmón, por ejemplo, el cáncer de pulmón de célula no microcítica, tiene, o se identifica como que tiene, una redistribución o translocación ALK, por ejemplo, una fusión ALK, por ejemplo, una fusión EML4-ALK.

40 En otra realización, el cáncer es un tumor miofibroblástico inflamatorio (IMT). En ciertas realizaciones, el tumor miofibroblástico inflamatorio tiene, o se identifica como que tiene, una redistribución o translocación ALK, por ejemplo, una fusión ALK, por ejemplo, una fusión EML4-ALK.

45 En otras realizaciones, el cáncer es NSCLC en el que el NSCLC se caracteriza por uno o más de: activación aberrante, amplificación o una mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En ciertas realizaciones, el cáncer es NSCLC en el que el NSCLC se caracteriza por albergar una inserción de exón 20 de EGFR, una supresión de exón 19 de EGFR, mutación EGFR L858R, EGFR T790M, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por albergar mutaciones L858R y T790M de EGFR. En algunas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por albergar una inserción de exón 20 de EGFR y mutaciones T790M de EGFR. En algunas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por albergar una supresión del exón 19 EGFR y mutaciones T790M de EGFR.
50 En algunas realizaciones, el NSCLC se caracteriza por albergar una mutación EGFR seleccionada del grupo que consiste en una inserción de exón 20, una supresión de exón 19, mutación L858R, mutación T790M y cualquier combinación de las mismas.

En aún otra realización, el cáncer es un neuroblastoma.

55 En ciertas realizaciones, el neuroblastoma tiene, o se identifica como que tiene, una redistribución o translocación ALK, por ejemplo, una fusión ALK, por ejemplo, una fusión EML4-ALK. Los métodos y composiciones divulgados en este documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

60 En otra realización, el cáncer es un hepatocarcinoma, por ejemplo, un hepatocarcinoma avanzado, con o sin una infección vírica, por ejemplo, una hepatitis viral crónica.

En otra realización, el cáncer es un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado.

65 En aún otra realización, el cáncer es un mieloma, por ejemplo, mieloma múltiple.

En aún otra realización, el cáncer es un cáncer renal, por ejemplo, un carcinoma de célula renal (RCC) (por ejemplo, un RCC metastásico o carcinoma de células renales de células claras).

5 En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma avanzado. En una realización, el cáncer es un melanoma avanzado o irreseccable que no responde a otras terapias. En otras realizaciones, el cáncer es un melanoma con una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600). En todavía otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra después de tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

10 En otra realización, el cáncer es un tumor miofibroblástico inflamatorio (IMT). En ciertas realizaciones, the tumor miofibroblástico inflamatorio tiene, o se identifica como que tiene, una redistribución o translocación ALK, por ejemplo, una fusión ALK, por ejemplo, una fusión EML4-ALK.

15 Los métodos y composiciones divulgados en este documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

Terapias de combinación adicionales

20 La terapia de combinación divulgada en el presente documento se puede formular adicionalmente conjuntamente y/o administrarse conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos o citostáticos, tratamiento hormonal, vacunas, y/u otras inmunoterapias. En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo se administran en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéutico, que incluyen cirugía, radiación, criocirugía y/o termoterapia. Dichas terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosificaciones más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

30 Por ejemplo, las terapias de combinación divulgadas en el presente documento también se pueden combinar con un tratamiento estándar contra el cáncer. Por ejemplo, el bloqueo de PD-1 puede combinarse efectivamente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpos, quimioterapia, otra terapia anticancerígena (por ejemplo, terapias anticancerígenas dirigidas o fármacos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias de base inmunitaria (por ejemplo, citoquinas), procedimientos quirúrgicos y/o de radiación. Los ejemplos de agentes citotóxicos que se pueden administrar en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores de proteosomas y radiación (por ejemplo, irradiación local o de todo el cuerpo).

40 Las combinaciones de ejemplo de con el estándar de atención para el cáncer incluyen al menos lo siguiente.

45 En ciertas realizaciones, la terapia de combinación se utiliza en combinación con un agente quimioterapéutico estándar para el tratamiento del cáncer que incluye, pero no se limita a, anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), inyección de busulfan (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucil (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribine (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, citosina arabinosida (Cytosar-U®), inyección de liposoma de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine®), inyección de liposoma de citrato de daunorrubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etoposida (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Acrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitabina, Gemcitabina (difluorodeoxicidina), hidroxiaurea (Hydrea®), Idarrubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina calcio, melfalan (Alkeran®), 6-mercaptapurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), miotarg, paclitaxel (Taxol®), nabpaclitaxel (Abraxane®), fenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifen (Nolvadex®), teniposida (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecan para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), y vinorelbina (Navelbine®).

60 Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triacenos): mostaza uracilo Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demetildopan®, Desmetildopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®, clormetina (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana®), melfalan (Alkeran®), Clorambucilo (Leukeran®), pipobroman (Amedel®, Vercyte®), trietilenomelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietilenotiofosforamina, Temozolomida (Temodar®), tiotepa (Tioplex®), busulfan (Busilvex®, Myleran®), carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®), y Dacarbazina (DTIC-Dome®). Agentes alquilantes de ejemplo adicionales incluyen, sin limitación, Oxaliplatino (Eloxatin®); Temozolomida (Temodar® y Temodal®); Dactinomicina (también conocida como actinomicina-

D, Cosmegen®); Melfalan (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina, y mostaza de 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 Platino®-AQ); Clorambucilo (Leukeran®); Ciclofosfamida (Cytoxan® y Neosar®); Dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC y imidazol carboxamida, DTIC-Dome®); Altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Ifosfamida (Ifex®); Prednustina; Procarbazina (Matulane®); Mecloretamina (también conocida como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, Mustargen®); estreptozocina (Zanosar®); Tiotepa (también conocido como tiosfosfoamida, TESPAs y TSPA, Tioplex®); Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); y Bendamustina HCl (Treanda®).

Antraciclinas de ejemplo 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 (Idamicina®, Idamicina PFS®); mitomicina C (Mutamicina®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina; y desacetilravidomicina.

Alcaloides vinca de ejemplo que se pueden utilizar en combinación con una terapia de combinación divulgada en este documento (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, un anti-LAG-3, o molécula de anticuerpo 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, vincaléukoblastina y VLB, Alkaban-AQ® y Velban®); y vinorelbina (Navelbine®).

Inhibidores de proteosoma de ejemplo que se pueden utilizar en combinación con la terapia de combinación divulgada en este documento (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-formil-3-metilbutil)-L-Leucinamida (MG-132, CAS 133407-82-6).

En algunos aspectos, la terapia de combinación divulgada en este documento (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), en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, un inhibidor del receptor de tirosina quinasa (RTK)). Los ejemplos de inhibidores de la tirosina quinasa incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de la ruta del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), un inhibidor de la ruta 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 ruta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, un inhibidor PDGFR-β)), un inhibidor RAF-1, un inhibidor KIT y un inhibidor RET. En algunas realizaciones, el agente anticancerígeno utilizado en combinación con el inhibidor de hedgehog se selecciona 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), trasEP 3 200 775 B1 tuzumab (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), alalinato 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). Ejemplos adicionales de inhibidores de hedgehog incluyen, pero no se limitan a, vismodegib (2-cloro-N-[4-cloro-3-(2-piridinil)fenil]-4-(metilsulfonil)-benzamida, GDC-0449, descrito en la Publicación PCT No. 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,6'S,6'aR,6'bS,7'aR,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-tetrametilspiro[furo[3,2-b]piridina-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 quinasa seleccionados se escogen de sunitinib, erlotinib, gefitinib, o clorhidrato de sorafenib 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]quinolina-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, descrito en Patente de Estados Unidos No. 6,780,996); dasatinib (Sprycel®); pazopanib (Votrient®); sorafenib (Nexavar®); zactima (ZD6474); y imatinib o mesilato de imatinib (Gilevec® y Gleevec®).

En ciertos aspectos, la terapia de combinación divulgada en este documento (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), en combinación con inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incluyen pero no se limitan a, 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); difosfato de Motesanib (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descrita en la Publicación PCT No. WO 02/066470); Dovitinib ácido didáctico (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-piperidinacarboxamida (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-[[3α,5β,6α]-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-Metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); y Aflibercept (Eylea®).

Los anticuerpos anti-VEGF de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo anti-VEGF monoclonal A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado recombinante generado de acuerdo con Presta et al. (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599. En una realización, 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 a antígeno del anticuerpo monoclonal anti-VEGF 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 patente de Estados Unidos No. 6,884,879 emitida el 26 de febrero de 2005. Los anticuerpos adicionales incluyen los anticuerpos de la serie G6 o B20 (por ejemplo, G6-31, B20-4.1), como se describe en la Publicación PCT No. WO2005/012359, Publicación PCT No. WO2005/044853. Para anticuerpos adicionales véase Patentes de Estados Unidos Nos. 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 Estados Unidos Nos. 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, y 20050112126; y Popkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen aquellos que se unen a un epítipo funcional en VEGF humano que comprende los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, 191, KI 01, EI 03, y C₁₀₄ o, alternativamente, que comprende los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 y Q89.

En algunos aspectos, la terapia de combinación divulgada en este documento (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), en combinación con un inhibidor de PI3K. En una realización, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de isoformas delta y gamma de PI3K. Inhibidores de PI3K de ejemplo que se pueden utilizar en combinación se describen en, por ejemplo, los documentos 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). Ejemplos adicionales de inhibidores de PI3K incluyen, pero no se limitan a, 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 la Publicación PCT Nos. 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 No. WO 06/122806); 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina (también conocida como BKM120 o NVPBKM120, descrita en la Publicación PCT No. WO2007/084786); Tozasertib (VX680 o MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-Piridinil)-6-quinolinil]metileno]-2,4-tiazolidinediona (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-butenedioato (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]sulfamoil]fenil]-2-metilpropanamida (SAR 245408 o XL 147); y ácido (S)-Pirrolidina-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).

En algunos aspectos, la terapia de combinación divulgada en este documento (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), en combinación con un inhibidor mTOR, por ejemplo, uno o más inhibidores mTOR seleccionados de uno o más de 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 (anteriormente conocido como deferolimus, dimetilfosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaóxido-11,36-dioxo-4-azatriciclo[30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexilo, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la Publicación PCT No. WO 03/064383); everolimus (Afinitor® o RAD001); rapamicina (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); emsirolimus, (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.

En algunos aspectos, la terapia de combinación divulgada en este documento (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), en combinación con un inhibidor de BRAF, por ejemplo, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720, y tosilato de sorafenib (Bay 43-9006). En realizaciones adicionales, un inhibidor de BRAF incluye, pero no se limita a, regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); tuzitanib (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-benzimidazol-2-amina (RAF265, CAS 927880-90-8); 5-[1-(2-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); (5-(2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de (+/-)-Metilo (también conocido como XL-281 y BMS908662) y N-(3-(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (también conocida como PLX4720).

En algunos aspectos, la terapia de combinación divulgada en este documento (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), en combinación con un inhibidor de MEK. En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-1 y el inhibidor de MEK se utiliza para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en este documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se selecciona de un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de célula no microcítica, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer pancreático, una neoplasia maligna hematológica o un carcinoma de célula renal. En ciertas realizaciones, el cáncer incluye una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600E), un BRAF tipo silvestre, un KRAS tipo silvestre o una mutación KRAS de activación. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía. Se puede utilizar cualquier inhibidor de MEK en combinación que incluye, pero no se limita a, selumetinib (5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxamida, también conocida como AZD6244 o ARRY 142886, descrita en la Publicación PCT No. WO2003077914); ARRY-142886 sulfóxido de trametinib dimetilo (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); G02442104 (también conocido como GSK1120212), RDEA436; N-[3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil]-1-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-ciclopropanosulfonamida (también conocida como RDEA119 o BAY869766, descrita en la Publicación PCT No. WO2007014011); RDEA119/BAY 869766, AS703026; G00039805 (también conocido como AZD-6244 o selumetinib), BIX 02188, BIX 02189; 2-[(2-Cloro-4-yodofenil)amino]-N-(ciclopropylmetoxi)- 3,4-difluoro-benzamida (también conocida como CI-1040 o PD184352, descrita en la Publicación PCT No. WO2000035436); CI-1040 (PD-184352), N-[(2R)-2,3-Dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-benzamida (también conocida como PD0325901 y descrita en la Publicación PCT No. WO2002006213); PD03259012'-amino-3'-metoxiflavona (también conocida como PD98059 disponible de Biaffin GmbH & Co., KG, Alemania); PD98059, 2,3-bis[amino(2-aminofenil)tio]metileno)-butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descrito en Patente de Estados Unidos No. 2,779,780); U0126, XL-518 (también conocido como GDC-0973, Cas No. 1029872-29-4, disponible de ACC Corp.); GDC-0973 (Metanona, [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3- hidroxi-3-(25)-2-piperidinil- 1 -azetidiniil]-), G- 38963; y G02443714 (también conocido como AS703206), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo. Ejemplos adicionales de inhibidores de MEK se divulgan en los documentos WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 y WO 2009/085983. Ejemplos adicionales de inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, benimetinib (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido (6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, también conocido como MEK162, CAS 1073666-70-2, descrito en la Publicación PCT No. WO2003077914); 2,3-Bis[amino[(2-aminofenil)tio]metileno]-butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descrito en la Patente de Estados Unidos No. 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-benzoxaciclotetradecina-1,7(8H)-diona] (también conocida como E6201, descrita en la Publicación PCT No. WO2003076424); vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-Dihidroxi-propil)-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-dihidropiridina-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).

5 En algunos aspectos, la terapia de combinación divulgada en este documento (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), en combinación con un inhibidor JAK2, por ejemplo, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (tasocitinib). Inhibidores JAK de ejemplo 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-pirimidinadiamina (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-nonaeno (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-ciclicopropil-4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-etil-1,6-dihidro-1-metil-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-7-carboxamida (BMS 911543).

15 En algunas realizaciones, las terapias de combinación divulgadas en el presente documento 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 no se limitan a, paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (ABRAXANE, comercializado por Abraxis Bioscience), ácido docosahexaenoico unido a paclitaxel (DHA-paclitaxel, Taxoprexina, comercializado por Protarga), paclitaxel unido a poliglutamato (pa-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 de reconocimiento erbB2 EC-1; véase Li et al., Biopolymers (2007) 87: 225-230), y paclitaxel conjugado con glucosa (por ejemplo, 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosil succinato, véase Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17: 617-620).

20 En ciertos aspectos, la 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), se administra en combinación con un anticuerpo contra un receptor similar a la inmunoglobulina de linfocitos (también denominado en este documento "anticuerpo anti-KIR"). En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 y anticuerpo anti-KIR descritos en este documento se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un tumor sólido avanzado).

30 En un aspecto, la 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), se administra en combinación con una inmunoterapia celular (por ejemplo, Provenge (por ejemplo, Sipuleucel)), y opcionalmente en combinación con ciclofosfamida. En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-1, Provenge y/o ciclofosfamida se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado).

35 En otro aspecto, la 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), se administra en combinación con una vacuna, por ejemplo, una vacuna contra el carcinoma renal de células dendríticas (DC-RCC). En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 y la vacuna DC-RCC se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un carcinoma renal, por ejemplo, carcinoma metastásico de célula renal (RCC) o carcinoma de célula renal de célula clara (CCRCC)).

40 En todavía otro aspecto, la 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), se administra en combinación con quimioterapia y/o inmunoterapia. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se puede utilizar para tratar un mieloma, solo o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes anticancerígenos (por ejemplo, análogos de talidomida, por ejemplo, lenalidomida), un anticuerpo anti-TIM-3, células dendríticas pulsadas con antígeno tumoral, fusiones (por ejemplo, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con inmunotipo de inmunoglobulina producida por células plasmáticas malignas. En un aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se utiliza en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 para tratar un mieloma, por ejemplo, un mieloma múltiple.

45 En un aspecto, la 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), se utiliza en combinación con quimioterapia para tratar un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula no microcítica. En un aspecto, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se utiliza con terapia de doblete de platino para tratar cáncer de pulmón.

50 En todavía otro aspecto, la 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), se utiliza para tratar un cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de célula renal (RCC) (por ejemplo, carcinoma de célula renal de célula clara (CCRCC) o RCC metastásico. La molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se puede administrar en combinación con uno o más de: una estrategia inmunitaria (por ejemplo, interleuquina-2 o interferón-a), un agente dirigido (por ejemplo, un inhibidor

de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal a VEGF); un inhibidor VEGF de tirosina quinasa tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib; un inhibidor de ARNi), o un inhibidor de un mediador en dirección descendente de señalización VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus.

5

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para el tratamiento de cáncer pancreático incluyen, pero no se limitan a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel o un agente de paclitaxel (por ejemplo, una formulación de paclitaxel tal como TAXOL, una formulación de paclitaxel con nanopartículas estabilizadas con albúmina (por ejemplo, ABRAXANE) o una formulación de paclitaxel liposomal); gemcitabina (por ejemplo, gemcitabina sola o en combinación con AXP107-11); otros agentes quimioterapéuticos tales como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, capecitabina, rubitecan, clorhidrato de epirubicina, NC-6004, cisplatino, docetaxel (por ejemplo, TAXOTERE), mitomicina C, ifosfamida; interferón; inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); inhibidor del receptor de HE2/neu (por ejemplo, trastuzumab); inhibidor de quinasa dual (por ejemplo, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, AV-951, brivanib); radio inmunoterapia (por ejemplo, XR303); vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX, péptido survivin); inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib); inhibidor del receptor 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 quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, P276-00, UCN-01); compuesto dirigido por el metabolismo de energía alterada (AEMD) (por ejemplo, CPI-613); inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat); agonista del receptor TRAIL 2 (TR-2) (por ejemplo, conatumumab); inhibidor de MEK (por ejemplo, AS703026, selumetinib, GSK1120212); inhibidor de quinasa dual Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766); inhibidor de señalización de Notch (por ejemplo, MK0752); anticuerpo monoclonal-proteína de fusión de anticuerpo (por ejemplo, L19IL2); curcumin; inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090); rIL-2; denileukina 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 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 AdVtk; inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade), NPI-0052); tiazolidinediona (por ejemplo, pioglitazona); NPC-1C; inhibidor de quinasa Aurora (por ejemplo, R763/AS703569), inhibidor de CTGF (por ejemplo, FG-3019); siG12D LODER; y terapia de radiación (por ejemplo, tomoterapia, radiación estereotáctica, terapia de protones), cirugía, y una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, una combinación de paclitaxel o un agente de paclitaxel, y gemcitabina se puede utilizar con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento.

35

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de cáncer de pulmón de célula microcítica incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, etoposida, carboplatino, cisplatino, irinotecan, topotecan, gemcitabina, SN-38 liposomal, bendamustina, temozolomida, belotecan, NK012, FR901228, flavopiridol); inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab); inhibidor multiquinasa (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 sodio, ABT-263); inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; inhibidor de IGF- 1 (por ejemplo, AMG 479); inhibidor de HGF/SF (por ejemplo, AMG 102, MK-0646); cloroquina; inhibidor de quinasa aurora (por ejemplo, MLN8237); radio inmunoterapia (por ejemplo, TF2); inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090); inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus); Ep-CAM-/CD3-anticuerpo biespecífico (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 contra el cáncer de péptido, y terapia de radiación (por ejemplo, terapia de radiación de modulada intensidad (IMRT), radioterapia hipofraccionada, radioterapia guiada por hipoxia), cirugía, y combinaciones de los mismos.

50

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de cáncer de pulmón de célula no microcítica incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, vinorelbina, cisplatino, docetaxel, pemetrexed disodio, etoposida, gemcitabina, carboplatino, SN-38 liposomal, TLK286, temozolomida, topotecan, pemetrexed disodio, azacitidina, irinotecan, tegafur-gimeracil-oteracil potasio, sapacitabina); inhibidor de tirosina quinasa (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 quinasa PI3K (por ejemplo, XL147, GDC-0941), inhibidor de quinasa dual Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766), inhibidor dual de quinasa 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 multiquinasa (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 de liposomas BLP25, GVAX, ADN recombinante y adenovirus que expresa la proteína L523S), inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, oblimersen sodio), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel o un agente de paclitaxel, docetaxel, inhibidor del receptor IGF-1 (por ejemplo, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, anticuerpo biespecifico CP-751,871, BIIB022), hidroxycloquina, inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090, AUY922, XL888), inhibidor de mTOR (por

65

ejemplo, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), 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 de anticuerpo y fármaco (por ejemplo, SGN-15), bisfosfonato (por ejemplo, ácido zoledrónico), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, belagenpumatucel-L), heparina de bajo peso molecular (LMWH) (por ejemplo, tinzaparina, enoxaparina), GSK1572932A, melatonina, talactoferrina, dimesna, inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo, amrubicina, etoposida, karenitecina), nelfinavir, cilengitide, inhibidor de ErbB3 (por ejemplo, MM-121, U3-1287), inhibidor de survivina (por ejemplo, YM155, LY2181308), mesilato de eribulina, inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib), pegfilgrastim, inhibidor de quinasa 1 tipo polo (por ejemplo, BI 6727), agonista del receptor TRAIL 2 (TR-2) (por ejemplo, CS-1008), conjugado CNGRC de péptido-TNF alfa, dicloroacetato (DCA), inhibidor de HGF (por ejemplo, SCH 900105), SA240550, agonista PPAR-gamma (por ejemplo, CS- 7017), inhibidor de gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097), terapia epigenética (por ejemplo, 5-azacitidina), nitroglicerina, inhibidor de MEK (por ejemplo, AZD6244), inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), colesterol-Fusil, 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 de telómeros (por ejemplo, KML-001), Inhibidor de la ruta P70 (por ejemplo, LY2584702), inhibidor de AKT (por ejemplo, MK-2206), inhibidor de angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de señalización de Notch (por ejemplo, OMP-21M18), terapia de radiación, cirugía, y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de 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 disodio, SJG-136, ciclofosfamida, etoposida, decitabina); antagonista de la grelina (por ejemplo, AEZS-130), inmunoterapia (por ejemplo, APC8024, oregovomab, OPT-821), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), inhibidor dual (por ejemplo, E7080), inhibidor multiquinasa (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, Irinotecan), inhibidor de HDAC (por ejemplo, valproato, vorinostat), inhibidor del receptor de folato (por ejemplo, farletuzumab), inhibidor de angiopoyetina (por ejemplo, AMG 386), análogo de epotilona (por ejemplo, ixabepilona), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, carfilzomib), inhibidor del receptor IGF-1 (por ejemplo, OSI 906, AMG 479), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), inhibidor de quinasa Aurora (por ejemplo, MLN8237, ENMD-2076), inhibidor de angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de DHFR (por ejemplo, pralatrexato), agente radioinmunoterapéutico (por ejemplo, Hu3S193), estatina (por ejemplo, lovastatina), inhibidor de topoisomerasa 1 (por ejemplo, NKTR-102), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, vacuna de péptidos largos sintéticos p53, vacuna OC-DC autóloga), inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus), inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib), ET-A receptor antagonist (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 quinasa 1 tipo polo (por ejemplo, BI 6727), inhibidor de gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097), inhibidor de Wee-1 (por ejemplo, MK-1775), agente antitubulina (por ejemplo, vinorelbina, E7389), inmunotoxina (por ejemplo, denileukina diftotox), SB-485232, agente disruptor vascular (por ejemplo, AVE8062), inhibidor de integrina (por ejemplo, EMD 525797), inhibidor del huso de la kinesina (por ejemplo, 4SC-205), revlimid, inhibidor de HE2 (por ejemplo, MGAH22), inhibidor de ErrB3 (por ejemplo, MM-121), terapia de radiación; y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratar un mieloma, solo o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes anticancerígenos (por ejemplo, análogos de talidomida, por ejemplo, lenalidomida), HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm.* 14(7 Suppl):19-25), un anticuerpo anti-TIM-3 (Hallett, WHD et al. (2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17(8):1133-145), células dendríticas pulsadas de antígeno tumoral, fusiones (por ejemplo, Electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con idiotipo de inmunoglobulina producido por células plasmáticas malignas (revisado en Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15 (6): 502-10).

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratar un cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de célula renal (RCC) o RCC metastásico. La molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede administrar en combinación con uno o más de: una estrategia inmunitaria (por ejemplo, interleuquina-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. et al. (2010) *J. Clin. Oncol.* 28(13):2137-2143)); un inhibidor de VEGF de tirosina quinasa tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib (revisado en Pal. S.K. et al. (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2):90-99)); un inhibidor de ARNi, o un inhibidor de un mediador en dirección descendente de la señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus (Hudes, G. et al. (2007) *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) *Lancet* 372: 449-456).

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de leucemia mielógena crónica (AML) de acuerdo con la invención incluye, pero no se limita a, un quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, hidroxiurea, clofarabina, melfalan, tiotepa, fludarabina, busulfan, etoposida, cordicepina, pentostatina, capecitabina,

azacitidina, ciclofosfamida, cladribina, topotecan), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor dual (por ejemplo, dasatinib, bosutinib), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), interferón alfa, esteroide, agente apoptótico (por ejemplo, omacetaxina mepesuccinat), inmunoterapia (por ejemplo, memoria CD4+ alogénica células T similares a Th1/anti-CD3/anti-CD28 unido a micropartículas, células citotóxicas inducidas por citoquina autólogas (CIK), AHN-12), agente de dirección 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), Hidroxicloroquina, retinoide (por ejemplo, fenretinida), inhibidor de quinasa 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 quinasa Aurora B (por ejemplo, TAK-901), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo HuM195 anti-CD33 marcado con actinio- 225), 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, terapia de radiación, y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (CLL) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fludarabina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, clorambucilo, bendamustina, clorambucilo, busulfan, gemcitabina, melfalan, pentostatina, mitoxantrona, 5-azacitidina, pemetrexed disodio), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), independientemente de BTK (por ejemplo, PCI-32765), inhibidor multiquinasa (por ejemplo, MGCD265, RGB-286638), agente dirigido a CD-20 (por ejemplo, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), agente dirigido a CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), prednisolona, darbepoetin alfa, lenalidomida, inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, ABT-263), inmunoterapia (por ejemplo, linfocitos inducidos por citoquina autóloga anti-CD3/anti-CD28 unida a células T similares a Th1 de memoria CD4+/micropartículas (CIK)), inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, ácido valproico, LBH589, JNJ- 26481585, AR-42), inhibidor de XIAP (por ejemplo, AEG35156), agente dirigido 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 dirigido a CD37 (por ejemplo, TRU-016), radioinmunoterapia (por ejemplo, 131-tositumomab), hidroxicloroquina, perifosina, inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), talidomida, inhibidor delta PI3K (por ejemplo, CAL-101), retinoide (por ejemplo, fenretinida), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), plerixafor, inhibidor de quinasa Aurora (por ejemplo, MLN8237, TAK-901), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib), agente dirigido a CD-19 (por ejemplo, MEDI-551, MO₂08), 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, simvastatin), GNKG186, terapia de radiación, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, y una combinación de los mismos.

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de leucemia linfocítica aguda (ALL) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, prednisolona, dexametasona, vincristina, asparaginasa, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, etoposida, tioguanina, mercaptopurina, clofarabina, annamicina liposomal, busulfan, etoposida, capecitabina, decitabina, azacitidina, topotecan, temozolomida), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor multiquinasa (por ejemplo, sorafenib)), agente dirigido a CD-20 (por ejemplo, rituximab), agente dirigido 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 HE2/neu (por ejemplo, trastuzumab), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib), metotrexato, asparaginasa, agente dirigido a CD-22 (por ejemplo, epratuzumab, inotuzumab), inmunoterapia (por ejemplo, linfocitos inducidos por citoquina autóloga (CIK), AHN-12), blinatumomab, inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), agente dirigido a CD45 (por ejemplo, BC8), antagonista 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, terapia de radiación, esteroide, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, o una combinación de los mismos.

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, daunorrubicina, idarubicina, clofarabina, decitabina, vosaroxin, azacitidina, clofarabina, ribavirin, CPX-351, treosulfan, elacitarabina, azacitidina), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor multiquinasa (por ejemplo, midostaurina, SU 11248, quizartinib, sorafinib)), 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 quinasa Aurora (por ejemplo, BI 811283), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), inhibidor de quinasa tipo polo (por ejemplo, BI 6727), cenersen, agente dirigido a CD45 (por ejemplo, BC8), inhibidor de quinasa 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, terapia de radiación, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, y una combinación de los mismos.

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de 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 dirigido a CD-40 (por ejemplo, SGN-40, CHIR-12.12), perifosina, ácido zoledrónico, inmunoterapia (por ejemplo, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax- CD38), inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, LBH589, AR-42), aplidina, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, PD-0332991, dinaciclib), trióxido de arsénico, CB3304, inhibidor de HSP90 (por ejemplo, KW-2478), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, cetuximab), inhibidor multiquinasa (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 quinasa Aurora (por ejemplo, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945), terapia de radiación, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, y una combinación de los mismos.

Un ejemplo de productos terapéuticos adecuados para uso en combinación para tratamiento de 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 quinasa (por ejemplo, inhibidor de quinasa dual (por ejemplo, lapatanib), inhibidor multiquinasa (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 IGF-1 (por ejemplo, cixutumumab), TRC₁₀₅, inhibidor de quinasa Aurora A (por ejemplo, MLN8237), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib), OGX-011, radio inmunoterapia (por ejemplo, HuJ591-GS), inhibidor de HDAC (por ejemplo, ácido valproico, SB939, LBH589), hidroxicloroquina, inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), lactato de dovitinib, diindolilmetano, efavirenz, OGX-427, genistein, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, terapia de radiación, cirugía, o una combinación de los mismos.

Las terapias de combinación se pueden administrar en combinación con una o más de las modalidades existentes para tratar cánceres, que incluyen, pero no se limitan a: cirugía; radioterapia (por ejemplo, terapia de haz externo que implica radioterapia conformada tridimensional en el que 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.

La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, que incluyen, sin limitación, terapia 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, I-131, I-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 limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclido (s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radioactivo utilizando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de sólido radionucleidos, como Au-198, Y-90. Más aún, los radionúclidos pueden estar incorporados en un gel o microesferas radiactivas.

Ácidos nucleicos

La divulgación también presenta ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera y CDR o bucles hipervariables de las moléculas de anticuerpo, como se describe en el presente documento. El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en este documento, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 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 que se muestran en las tablas del presente documento.

Vectores

Se proporcionan además en el presente documento vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. En un aspecto, los vectores comprenden nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en este documento. En un aspecto, los vectores comprenden las secuencias de nucleótidos descritas en este documento. 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 vectores utiliza elementos de ADN que se derivan de virus animales tales como, por ejemplo, virus del papiloma bovino, virus del polioma, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (virus del sarcoma de Rous, MMTV o MOMLV) o virus SV40. Otra clase de vectores utiliza elementos de ARN derivados de virus de ARN tales como el virus Semliki Forest, el virus de la encefalitis equina oriental y los flavivirus.

10 Adicionalmente, las células que han integrado establemente el ADN en sus cromosomas se pueden seleccionar al introducir uno o más marcadores que permiten la selección de células anfitrionas transfectadas. El marcador puede proporcionar, por ejemplo, prototropía a un anfitrión auxotrófico, resistencia a biocidas (por ejemplo, antibióticos) o resistencia a metales pesados tales como cobre o similares. El gen marcador seleccionable se puede ligar directamente a las secuencias de ADN que se van a expresar o introducir en la misma célula por cotransformación. También se
15 pueden necesitar elementos adicionales para una síntesis óptima de ARNm. Estos elementos pueden incluir señales de empalme, así como promotores transcripcionales, potenciadores y señales de terminación.

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 anfitriona apropiada. Se pueden
20 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 criban para la actividad apropiada.

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

Células

30 La divulgación también proporciona células anfitrionas que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo como se describe en el presente documento.

35 En un aspecto, las células anfitrionas están modificadas genéticamente para comprender ácidos nucleicos que codifican la molécula de anticuerpo.

En un aspecto, las células anfitrionas se modifican genéticamente utilizando 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 anfitriones compatibles con dichas secuencias. Dichos casetes pueden incluir un promotor, un marco de lectura abierto con o sin intrones y una señal de terminación. También se pueden utilizar factores adicionales necesarios o útiles para efectuar la
40 expresión, tales como, por ejemplo, un promotor inducible.

La divulgación también proporciona células anfitrionas que comprenden los vectores descritos en este documento.

45 La célula puede ser, pero no se limita a, 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 no se limitan a, células Sf9.

50 Los siguientes ejemplos ilustran la divulgación y proporcionan realizaciones específicas, sin embargo, sin limitar el alcance de la divulgación.

Ejemplos

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

Este ejemplo evalúa los efectos de agentes terapéuticos seleccionados (por ejemplo, INC280, MEK162, LGX818 y LDK378) en la modulación PD-L1 (CD274). Los agentes terapéuticos seleccionados se examinaron por PCR en tiempo real y citometría de flujo en los niveles de PD-L1. Se observó una inhibición significativa de PD-L1 por INC280, INC424,
60 MEK162, LGX818 y LDK378 en células tumorales.

Regulación por disminución INC280 de la proteína PD-L1

65 La expresión de PD-L1 (CD274) se analizó en estirpes celulares de cáncer tratadas con INC280. Las células se obtuvieron de ATCC y se cultivaron in vitro siguiendo las instrucciones de ATCC. Las estirpes celulares utilizadas se

caracterizaron previamente por el Proyecto de enciclopedia de estirpes celulares de cáncer (www.broadinstitute.org/ccle/home).

5 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 utilizó la misma cantidad de vehículo (DMSO) como control. Las células se lavaron con PBS y luego se cosecharon utilizando un raspador de células.

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

15 El tratamiento in vitro de células EBC-1 (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 observa por citometría de flujo (Figura 1). Los resultados presentados en este documento sugieren que INC280 funciona como un inhibidor PD-L1/PD-1.

20 INC280, MEK162, INC424, LGX818 y LDK 378 regulan por disminución el ARNm de PD-L1

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

30 Las reacciones de PCR en tiempo real se llevaron a cabo en un volumen total de 20 μ L, incluyendo 10 μ L de mezcla maestra Universal PCR (Applied Biosystems), 1 μ L de conjunto de sonda/cebador PD-L1 (CD274) humano (Applied Biosystems) y 8 μ L de ADNc. Cada muestra se procesó por triplicado. La cantidad de ADNc producido a partir de 25-50 ng de ARN en la reacción de transcripción inversa se utilizó 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 utilizando la misma cantidad de ADNc. La reacción de PCR en tiempo real se realizó en el ciclo térmico C₁₀00 (BioRad) con el programa de ciclo de la siguiente manera: 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 luego en un valor lineal.

35 Se observó la inhibición de la expresión de PD-L1 (ARNm) por INC280 en un xenoinjerto de tumor Hs.746.T (célula de cáncer gástrico con amplificación y mutación de cMET) (Figura 2). La inhibición del ARNm de PD-L1 por LDK378 se observó en H3122 (cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) con translocación de ALK) in vitro (Figura 3). La regulación a la baja del ARNm de PD-L1 por LGX818 y MEK162 se observó en modelos de xenoinjerto tumoral con tumores LOXIMV1 (melanoma mutante BRAF, Figura 4) y HEYA8 (cáncer de ovario mutante KRAF, Figura 5), respectivamente. Se observó una regulación a la baja del ARNm de PD-L1 por INC424 en modelos de xenoinjerto tumoral que llevan UKE-1 (línea de neoplasia mieloproliferativa (MPN) con mutación JAK2V617F, Figura 6).

40 Los resultados presentados en este documento demuestran un papel de INC280, MEK162, INC424, LGX818 y LDK 378 en la regulación de las moléculas de criterio de valoración inmunitaria 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 este documento sugieren que la administración de agentes dirigidos con inhibidores de los inhibidores del criterio de valoración inmunitaria como PD-1, PD-L1, LAG-3 y/o TIM-3 logrará una reversión más potente de la supresión inmunitaria mediada por el criterio de valoración inmunitaria.

55 Ejemplo 2: Efectos de LCL161 sobre la estimulación inmunitaria

Este ejemplo evalúa los efectos de LCL161 sobre la estimulación inmunitaria in vitro.

60 Se obtuvo sangre de donantes sanos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron centrifugando sangre en tubos CPT™ durante 18 minutos a 1800 x g. Las células se lavaron dos veces con PBS frío, se enumeraron y luego se estimularon en placas de cultivo de tejidos de fondo redondo de 96 pocillos (500,000 células por pocillo) durante 5 días a 37°C, 5% de CO₂. Las células se dejaron sin tratar (control DMSO) o se trataron con diferentes concentraciones de LCL161 (1, 50, 100 o 1000 nM). Para los análisis de citoquinas, las células se estimularon con un estímulo anti-CD3 subóptimo (0.005 μ g/ml de clon soluble UCHT1). En el día 5 después de la estimulación, se recogieron los sobrenadantes y se analizaron las citoquinas (Luminex).

Como se muestra en las Figuras 7A-7B, el tratamiento con LCL161 condujo a aumentos en la citoquina inmunoactiva, IFN-gamma, in vitro, con una reducción correspondiente en la citoquina inmunosupresora IL-10.

5 Para los análisis de proliferación, las células se marcaron con éster succinimidílico de diacetato de carboxifluoresceína 5 uM antes de la estimulación, y luego se trataron con 1 ug/ml de anti-CD3 soluble. El CFSE unido covalentemente se divide en partes iguales entre las células hijas, lo que permite la discriminación de rondas sucesivas de división celular y rastrear las células en proliferación (Lyons et al., Curr Protoc Cytom. 2013; Capítulo 9: Unidad 9.11). Las PBMC se estimularon en presencia de concentraciones crecientes de LCL161 (o control DMSO) durante 5 días. En el día 5
10 después de la estimulación, las células se recogieron, se tiñeron con anti-CD4, -CD8, -PD-1 o -CD127, seguido de análisis FACS. Se muestran los resultados para un donante. Se obtuvieron resultados similares con PBMC de otros 4 donantes.

15 Como se muestra en las Figuras 8A-8B, LCL161 aumentó la proliferación de células T CD4+ y CD8+ humanas in vitro. Estos resultados indican un aumento de la dilución de CFSE por LCL161, indicativo de una mayor proliferación de linfocitos bajo LCL161.

Ejemplo 3: Efectos de LCL161 sobre la modulación del criterio de valoración inmunitaria

20 Este ejemplo evalúa los efectos de LCL161 sobre la modulación del criterio de valoración inmunitaria in vitro.

Se aislaron PBMC de donantes sanos a través de tubos de vacío BD CPT™. Se sembraron 1 millón de células/mL en RPMI+ FBS al 10% +/- 100 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 +/- DMSO o LCL161 100 nM durante 4 días. Las células se cosecharon, lavaron, tiñeron con un panel de anticuerpos conjugados con metales enumerados a continuación en la Tabla 2 para análisis por citometría de masas CyTOF. SPADE visualizó los datos utilizando el software web Cytobank.
25 SPADE y su uso se describen, por ejemplo, en Peng et al., Nature Biotechnology, 29, 886-891 (2011); Sean y col., Science, 332 (6030): 687-696 (2011).

Un panel de anticuerpos conjugados con metales para el análisis por citometría de masas CyTOF

Marca de metal	Especificidad
141Pr	CD235a/b
142Nd	CD19
145Nd	CD4
146Nd	CD8a
147Sm	CD20
148Nd	CD16
149Sm	CD66
151Eu	CD123
153Eu	TIM-3
154Sm	CD45
156Gd	PD-L1
159Tb	CD11c
160Gd	CD14
165Ho	LAG-3
167Er	CD27
169Tm	CD45RA
170Er	CD3
172Yb	CD38
174Yb	HLA-DR
175Lu	PD-1
191Ir	ADN1
193Ir	ADN 2
195Pt	Vivo/muerto

30 La Figura 9 muestra un aumento en la expresión de TIM-3 en varios nodos de varios tipos de células que incluyen: monocitos, células T asesinas ingenuas, de memoria y activadas, así como células T auxiliares de memoria. Esta es una evidencia directa de la inducción TIM-3 del criterio de valoración inmunitaria mediado por LCL161. Proporciona, al menos en parte, el fundamento científico para combinar LCL161 y moduladores del criterio de valoración inmunitaria,
35 por ejemplo, el anticuerpo anti-TIM-3, en la terapia contra el cáncer.

Ejemplo 4: Efectos de la combinación LCL161/Anti-PD-1 sobre la modulación inmunitaria

Este ejemplo evalúa los efectos de la combinación LCL161/anti-PD-1 sobre la modulación del criterio de valoración inmunitaria in vivo.

5 Se implantaron ratones C57B1/6 con 1×10^6 células de carcinoma de colon murino CM38/ratón y se aleatorizaron en base a mediciones tumorales en el día 5. Los ratones recibieron una dosis de LCL161 (50 mg/kg, po), anti-ratón PD-1 (10 mg/kg, i.v.), o ambos, el día de la aleatorización. En el grupo control, los ratones fueron dosificados con vehículo (p.o.) e Isotipo (mIgG1, 10 mg/kg, i.v.). Siete días después del tratamiento, los animales se sacrificaron y los tumores se recogieron para análisis molecular.

10 Para el análisis de expresión genómica, se extrajo el ARN total de las muestras mencionadas anteriormente. La expresión de ARNm de ARNm se analizó en un panel personalizado de ~1050 genes en la plataforma Nanostring (NanoString Technologies).

15 Las firmas génicas se derivaron de datos de secuenciación de ARNm que representan 27 indicaciones separadas disponibles como parte del Cancer Genome Atlas (TCGA). For Para cada indicación, 5.000 genes se agruparon en conjuntos con una correlación muy alta entre las muestras. La agrupación se realizó utilizando el algoritmo de propagación de afinidad (Frey y Dueck (2007) Science 315: 972-976) en la matriz de correlación de gen-gen Pearson. Los 5,000 genes agrupados en cada indicación estaban compuestos por un conjunto curado de 1.000 marcadores de linaje celular y genes involucrados en procesos inmunitarios, así como los 4.000 genes expresados de manera más variable en esa indicación.

20 Los grupos se anotaron para identificar genes coexpresados que representan tipos de células específicas o procesos inmunitarios. Las anotaciones incluyeron el nivel medio de expresión logarítmica por tipo de célula inmunitaria (utilizando los datos de expresión del consorcio Immgen, immgen.org), el nivel medio de expresión logarítmica por tipo de tejido normal (utilizando datos GTEx, www.gtexportal.org) y el enriquecimiento del conjunto de genes utilizando la colección MSigDB (calculada como el valor p de la prueba exacta de Fisher que prueba la hipótesis nula de superposición aleatoria entre los genes del grupo y los conjuntos de genes MSigDB). En base a estas anotaciones, se eliminaron los grupos que no estaban enriquecidos con genes involucrados en procesos inmunitarios.

25 Las firmas de genes se generaron al reunir agrupaciones de todas las indicaciones e identificando aquellas con anotaciones consistentes (por ejemplo, expresión enriquecida en tipos de células comunes o enriquecimiento de la ruta de MSigDB común). Los genes de estos grupos reunidos fueron evaluados para la correlación de una indicación por indicación. Solo los genes cuyo alto nivel de correlación se conservó en el 80% (22/27) de las indicaciones o más se incluyeron en la firma final.

30 El análisis de firma del gen Nanostring muestra que el tratamiento de combinación utilizando LCL161 y firmas de expresión elevada anti-PD-1 relacionadas con células T, células dendríticas, macrófagos y expresión de quimiocinas (Figuras 10A-10D). Las puntuaciones de firma con la combinación son más altas que las de cada una de las monoterapias. Estos datos indican que la combinación LCL161/anti-PD-1 fue inmunoestimulante y la combinación de LCL161 con terapias de criterio de valoración inmunitaria mejoraría aún más la inmunidad antitumoral.

Ejemplo 5: Eficacia de la combinación LCL161/Anti-PD-1

Este ejemplo evalúa la eficacia de la combinación LCL161/anti-PD-1 in vivo.

45 Se implantaron ratones C57B1/6 con 1×10^6 células MC38/ratón y se aleatorizaron en base a mediciones tumorales en el día 4. El vehículo y LCL161 se administraron dos veces al día, cada semana, mediante administración p.o. El isotipo y PD-1 anti-ratón se administraron una vez por semana, por administración i.v. Se probaron dos programas de tratamiento: 1) se administró PD-1 anti-ratón tres días después de la administración de LCL161; o 2) LCL161 y anti-ratón PD-1 se administraron simultáneamente. El diseño de los estudios se resume a continuación.

Las dimensiones del tumor y los pesos corporales se recogieron y registraron dos veces por semana. Como se muestra en las Figuras 11A-11B, la combinación LCL161/anti-PD-1 demostró eficacia antitumoral.

Grupo	Tratamiento (Programa 1)	ratones/ grupo
1	Vehículo, dos veces al día (1x/semana) comenzando el día 4 -, po + Isotipo mIgG1 (MOPC-21) - 10mpk, 1x/semana - comenzando el día 7-, iv	9
2	LCL161, 50mg/kg, dos veces al día (1x/semana) - comenzando el día 4, po + Isotipo mIgG1 (MOPC-21) - 10mpk, 1x/semana - comenzando el día 7-, iv	9
3	Anti-PD-1 (1D2) - 10mpk , 1x/semana, comenzando el día 7, iv	10
4	LCL161, 50mg/kg, dos veces al día (1x/semana) - comenzando el día 4-, po + Anti-PD-1 (1D2) - 10mpk, 1x/semana comenzando el día 7-, iv	9

55

Grupo	Tratamiento (Programa 2)	ratones/ grupo
1	Vehículo, dos veces al día (1x/semana) - comenzando el día 7-, po + Isotipo mIgG1	9

	(MOPC-21) - 10mpk, 1x/semana - comenzando el día 7-, iv	
2	LCL161, 50mg/kg, dos veces al día (1x/semana) - comenzando el día 7-, po + Isotipo mlgG1 (MOPC-21) - 10mpk, 1x/semana - comenzando el día 7-, iv	9
3	Anti-PD-1 (1D2) - 10mpk, 1x/semana - comenzando el día 7, iv 10	
4	LCL161, 50mg/kg, dos veces al día (1x/semana) - comenzando el día 7 -, po + Anti- PD-1 (1D2) - 10mpk, 1x/semana - comenzando el dav 7-, iv	9

Resumen:

- 5 Los datos sobre el mecanismo de acción in vitro apoyan las funciones inmunoestimuladoras de LCL161. El perfil inmunitario completo de CyTOF indica la conexión entre el criterio de valoración inmunitaria (TIM-3) y LCL161. Además, los experimentos in vivo demuestran efectos sinérgicos con LCL161 y PD-1 en la estimulación inmunitaria más amplia y la eficacia antitumoral. Tomados en conjunto, los datos presentados en los Ejemplos 2-5 demuestran el beneficio de la combinación de LCL161 con las terapias de criterio de valoración inmunitaria en cáncer.
- 10 Ejemplo 6: Estudio de intensificación y expansión de dosis de la combinación LDK (Certinib) y Nivolumab
- La eficacia y la seguridad de la combinación de ceritinib (LDK378) y nivolumab se pueden evaluar en un estudio abierto de escalamiento y expansión de dosis multicéntrico. 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 luncer de células no microcíticas (NSCLC) metastásico, ALK-positivo. El estudio puede comenzar con un período de cribado de hasta 28 días antes de la primera dosis de los fármacos del estudio para evaluar la elegibilidad. El período de tratamiento puede comenzar el primer día del primer ciclo. Los ciclos son de 28 días.
- 15 El tratamiento con ceritinib y nivolumab puede continuar, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una toxicidad inaceptable que impida el tratamiento adicional y/o la progresión de la enfermedad.
- 20 En casos de progresión cerebral aislada u otra progresión local, los pacientes pueden recibir además radioterapia paliativa.
- 25 El estudio puede incluir una fase de aumento de la dosis y una fase de expansión de la dosis.
1. Fase de aumento de dosis
- La fase de aumento 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) basado en toxicidades limitantes de la dosis (DLT) utilizando 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:
- 35 - [cohorte de -1 dosis] ceritinib 300 mg + nivolumab (3 mg/kg)
- [cohorte de primera dosis] ceritinib 450 mg + nivolumab (3 mg/kg)
- [cohorte de segunda dosis] ceritinib 600 mg + nivolumab (3 mg/kg)
- 40 La MTD es la dosis de fármaco más alta de ambos agentes que no se espera que cause DLT en más del 35% de los pacientes tratados en las primeras 6 semanas de tratamiento. El MTD/RDE final recomendado para la combinación de ceritinib y nivolumab se basa en la recomendación de la 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), el RDE se determina después de la evaluación de todos los datos de seguridad disponible, de PK y eficacia.
- 45
2. Fase de expansión de la dosis
- 50 Una vez que se ha declarado la MTD de la combinación y/o se determina el RDE, se evalúan pacientes adicionales en la fase de expansión del estudio a la dosis de combinación de 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 el RDE y consta de 2 grupos (aproximadamente 30 pacientes en cada grupo):
- 55 - Grupo 1: tratado con inhibidor de ALK (tratamiento previo con cualquier inhibidor de ALK excepto ceritinib es permitido.)
- Grupo 2: inhibidor de ALK nultitrado
- 60 El corte de 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 hayan interrumpido antes.

Ejemplo 7: Efectos de la combinación LDK378 y Nivolumab en humanos

5 Ocho pacientes se inscribieron en la primera cohorte de dosis en el estudio tal como se describe en el Ejemplo 6 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.

10 El paciente evaluado era un varón caucásico de 64 años con NSCLC en estadio IV diagnosticado. Los sitios de 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. Condiciones médicas adicionales incluyen insuficiencia suprarrenal, prolapso de la válvula mitral, hipercolesterolemia y urolitiasis.

15 El paciente comenzó el tratamiento del estudio con LDK378 450 mg QD (oral), administrado con una comida baja en grasas, en combinación con Nivolumab 3 mg/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 condición 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.

25 En una evaluación posterior en la clínica no hubo quejas (sin 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 sanguínea mostró:

30 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 LDK378 se reinició con una dosis reducida de 300 mg al día. El tratamiento con nivolumab se reinició aproximadamente una semana después.

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.

35 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.

LDK378 fue descontinuado y reiniciado nuevamente a una dosis de 300 mg.

40 Evaluación tumoral:

45 La tomografía computarizada en la primera evaluación tumoral demostró una disminución del 62,9% en las lesiones objetivo generales en la glándula suprarrenal derecha y los ganglios linfáticos abdominales a partir de la tomografía computarizada inicial. También hay una lesión no objetivo en el lóbulo inferior izquierdo del pulmón que se evaluó como presente.

Lesión objetivo RECIST				
Ubicación	Adrenal, lesión # 1			
	Diámetro de la lesión			
Valor inicial	17 mm			
Evaluación del tumor	0 mm			
Ubicación	Otros ganglios linfáticos (abdominal), lesión # 2			
	Diámetro de la lesión			
Valor inicial	22 mm			
Evaluación del tumor	7 mm			
Ubicación	Otros ganglios linfáticos (abdominal), lesión # 3			
	diámetro de la lesión			
Valor inicial	23 mm			
Evaluación tumoral	16 mm			

Lesión no objetivo RECIST				
Ubicación	Pulmón, lóbulo inferior			
	Estado de la lesión			

Valor inicial	Presente			
Evaluación tumoral	Presente			
Ubicación	Otros nodos linfáticos (abdominal)			
	Diámetro de la lesión			
Evaluación	22 mm			
Valor inicial	7 mm			

Ejemplo 8: Estudio de fase II, multicéntrico, abierto de EGF816 en combinación con nivolumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón de célula no microcítica mutado EGFR

5 Los TKI EGFR aprobados actualmente son efectivos en el NSCLC mutante 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 (CPNM) es un nuevo y novedoso enfoque de tratamiento.

10 El tratamiento simultáneo con un inhibidor del criterio de valoración inmunitaria 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 EGFR TKI de tercera generación, EGF816, en pacientes con NSCLC EGFR T790M que han desarrollado resistencia al tratamiento con EGFR TKI. Se espera que la combinación de Nivolumab con el inhibidor de EGFR, EGF816, proporcione un beneficio clínico sostenido a los pacientes con NSCLC cuyos tumores se han vuelto resistentes al tratamiento con EGFR TKI al adquirir la mutación T790M al estimular el sistema inmunitario del anfitrión e inhibir EGFR T790M.

15 Este estudio es un estudio abierto de fase II, multicéntrico, de EGF816 en combinación con Nivolumab en pacientes adultos con cáncer de pulmón de célula no microcítica mutado EGFR, por ejemplo, pacientes con CPNM que progresa en la atención estándar (es decir, erlotinib o gefitinib para el CPCNP mutante EGFR).

20 Una dosis ejemplar de EGF816 es 150 mg qd en una dosis diaria continua para EGF816 (formulación de cápsula). También se pueden utilizar 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 EGF816.

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

30 Este es un estudio abierto de fase II, multicéntrico, de pacientes con NSCLC avanzado.

Los pacientes se asignan en función de su estado EGFR, por ejemplo, NSFRLC EGFR-T790M.

35 Los pacientes adecuados pueden ser pacientes con CPCNP EGFRT790M avanzado, recurrente o metastásico/irresecable que progresa en la atención estándar (es decir, erlotinib, gefitinib u otro EGFR TKI aprobado).

40 El estado de mutación EGFR se puede determinar mediante pruebas disponibles en la técnica, por ejemplo, la prueba QIAGEN theascreen® EGFR. El kit theascreen EGFR RGQ PCR 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 EGFR puede obtenerse a partir de datos locales existentes y pruebas de muestras tumorales. El estado de mutación EGFR puede determinarse a partir de cualquier tejido tumoral disponible.

Los pacientes se tratan de la siguiente manera:

45 EGF816 se administra antes de nivolumab + Nivolumab.
Un ciclo se definirá como 28 días.

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

50 Para cada cohorte, los pacientes se tratan con Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas y EGF816 a 150 mg cada día (una vez al día).

Como parte de la cohorte de monitorización 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.

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, enfermedad progresiva, interrupción del tratamiento a discreción del investigador o retirada de consentimiento.

5

La secuencia de administración de fármacos para pacientes inscritos en el ensayo de fase II que se tratará con EGF816 y Nivolumab se muestra en la Figura 12.

Tabla 2: Objetivos del ensayo y criterios de valoración relacionados

Objetivo	Criterio de valoración
Primario Para estimar la actividad clínica de Nivolumab en combinación con EGF816	Tasa de PFS de 6 meses utilizando RECIST versión 1.1 (tasa de PFS de 6 meses = 6 ciclos = 168 días)
Secundario Para evaluar la actividad antitumoral preliminar de EGF816 y Nivolumab	ORR, DCR, otras medidas de PFS, OS
Para caracterizar la seguridad y tolerabilidad de EGF816 y Nivolumab	Seguridad, incidencia y gravedad de los AR, incluidos cambios en los valores de hematología y química, signos vitales y ECG Tolerabilidad: Interrupciones de dosis, reducciones e intensidad de la dosis
Para evaluar la PK de EGF816 y Nivolumab en la configuración de combinación	Parámetros de PK de Nivolumab y EGF816 como Cmax, AUC y Cmin
Exploratorio Explore la correlación de PD-L1 inicial y otros niveles de moléculas de criterio de valoración inmunitaria en relación con el progreso de la enfermedad	Niveles iniciales de PD-L1 y otras moléculas de criterio de valoración inmunitaria en el tumor

10

Tabla 3: Dosis y programa de tratamiento

Tratamientos de estudio	Forma farmacéutica y ruta de administración	Dosis	Frecuencia y/o régimen
EGF816	Cápsula para uso oral	150 mg	a diario
Nivolumab	Solución para inyección	3 mg/kg	Cada dos

Listado de secuencias

15

<110> NOVARTIS AG

<120> TERAPIAS DE COMBINACIÓN

20

<130> C2160-7006WO

<140>

<141>

25

<150> 62/059,832

<151> 2014-10-03

<160> 7

30

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

35

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<221> FUENTE

40

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

<400> 1

Met Tyr Pro Pro Tyr
1 5

<210> 2
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

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

10

<400> 2
 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

ES 2 774 448 T3

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
 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

ES 2 774 448 T3

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 3

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de Secuencia artificial: polipéptido sintético"

<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
 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

ES 2 774 448 T3

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 4

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de Secuencia artificial: polipéptido sintético"

<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
 35 40 45

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

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

ES 2 774 448 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

ES 2 774 448 T3

			325						330							335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
			340					345					350			
Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
		355					360					365				
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
	370					375					380					
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
385					390					395					400	
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
			405						410					415		
Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
			420					425					430			
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys		
		435					440					445				

<210> 5

<211> 218

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de Secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 5

ES 2 774 448 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

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

5

ES 2 774 448 T3

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

5 <400> 6

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 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

10 <210> 7
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia artificial: polipéptido sintético"

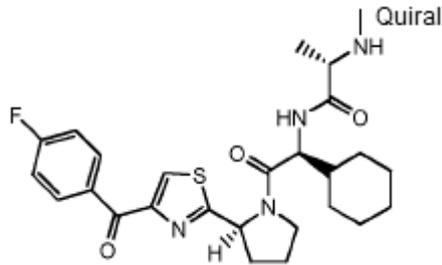
<400> 7

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación que comprende un anticuerpo anti-PD-1 seleccionado de Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab, y LCL161, para uso en un método para tratar un cáncer o un trastorno de hematopoyesis en un sujeto, en el que LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 2. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la combinación es para uso en un método para tratar cáncer.
3. La combinación para uso de la reivindicación precedente 1 o la reivindicación 2, en la que el anticuerpo anti-PD-1 y LCL161 se administran juntos en una sola composición o se administran por separado en dos o más diferentes composiciones o formas de dosificación.
- 15 4. La combinación para uso de la reivindicación precedente 1 o la reivindicación 2, en la que el anticuerpo anti-PD-1 se administra simultáneamente con, antes de, o posterior a LCL161.
5. La combinación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el cáncer se trata al reducir el crecimiento, supervivencia, o viabilidad, o todos, de una célula de cáncer.
- 20 6. La combinación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el anticuerpo anti-PD-1 comprende:
- la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 3; o
- 25 la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 5.
7. La combinación para uso de cualquier reivindicación precedente, en la que el cáncer es un tumor sólido, o un tumor de tejido blando seleccionado de un cáncer hematológico, leucemia, linfoma, mieloma, o mieloma múltiple, o una lesión metastásica de cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente;
- 30 un tumor sólido de pulmón, mama, ovario, linfoide, gastrointestinal, anal, genital y del tracto genitourinario, renal, urotelial, células de vejiga, próstata, faringe, SNC, cerebro, células neuronales o gliales, cabeza y cuello, piel, melanoma, páncreas, colon, recto, carcinoma de células renales, hígado, pulmón, cáncer de pulmón de célula no microcítica, intestino delgado o el esófago; un cáncer hematológico seleccionado de un linfoma de Hodgkin, un linfoma de no Hodgkin, una leucemia linfocítica, o
- 35 una leucemia mieloide.
- 40 8. La combinación para uso de la reivindicación 7, en la que el cáncer es un tumor sólido, un cáncer de mama, un cáncer de colon, o un cáncer pancreático; o una neoplasia maligna hematológica, opcionalmente mieloma múltiple.
9. La combinación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el sujeto es un humano, opcionalmente un paciente humano que tiene cáncer, o un paciente humano en riesgo de tener un cáncer.
- 45 10. La combinación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra mediante inyección, opcionalmente por vía subcutánea o por vía intravenosa, a una dosis de 1 a 30 mg/kg, 5 a 25 mg/kg, 10 a 20 mg/kg, 1 a 5 mg/kg, o 3 mg/kg, opcionalmente una vez a la semana a una vez cada 2, 3, o 4 semanas, opcionalmente en la que:
- 50 (i) la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra a una dosis de 1 a 20 mg/kg una semana sí, una semana no;
- (ii) la molécula de anticuerpo anti-PD-1, opcionalmente Nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de 1 mg/kg a 3 mg/kg, por ejemplo, 1 mg/kg, 2 mg/kg o 3 mg/kg, cada dos semanas; o
- 55 (iii) la molécula de anticuerpo anti-PD-1, opcionalmente Nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de 2 mg/kg en intervalos de 3 semanas.
11. La combinación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que LCL161 se administra a una dosis oral de 10-3000 mg, por ejemplo, 20-2400 mg, 50-1800 mg, 100-1500 mg, 200-1200 mg, 300-900 mg, por ejemplo, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg, 1800 mg, 2100 mg, o 2400 mg.
- 60 12. Una composición, o un kit que comprende una o más composiciones o formas de dosificación, que comprenden un anticuerpo anti-PD-1 y un segundo agente terapéutico, en la que:
- 65 (i) el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona de Nivolumab, Pembrolizumab, o Pidilizumab; y

(ii) el segundo agente terapéutico es LCL161, en el que LCL161 es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 13. La combinación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o la composición o kit de la reivindicación 12, en la que LCL161 tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

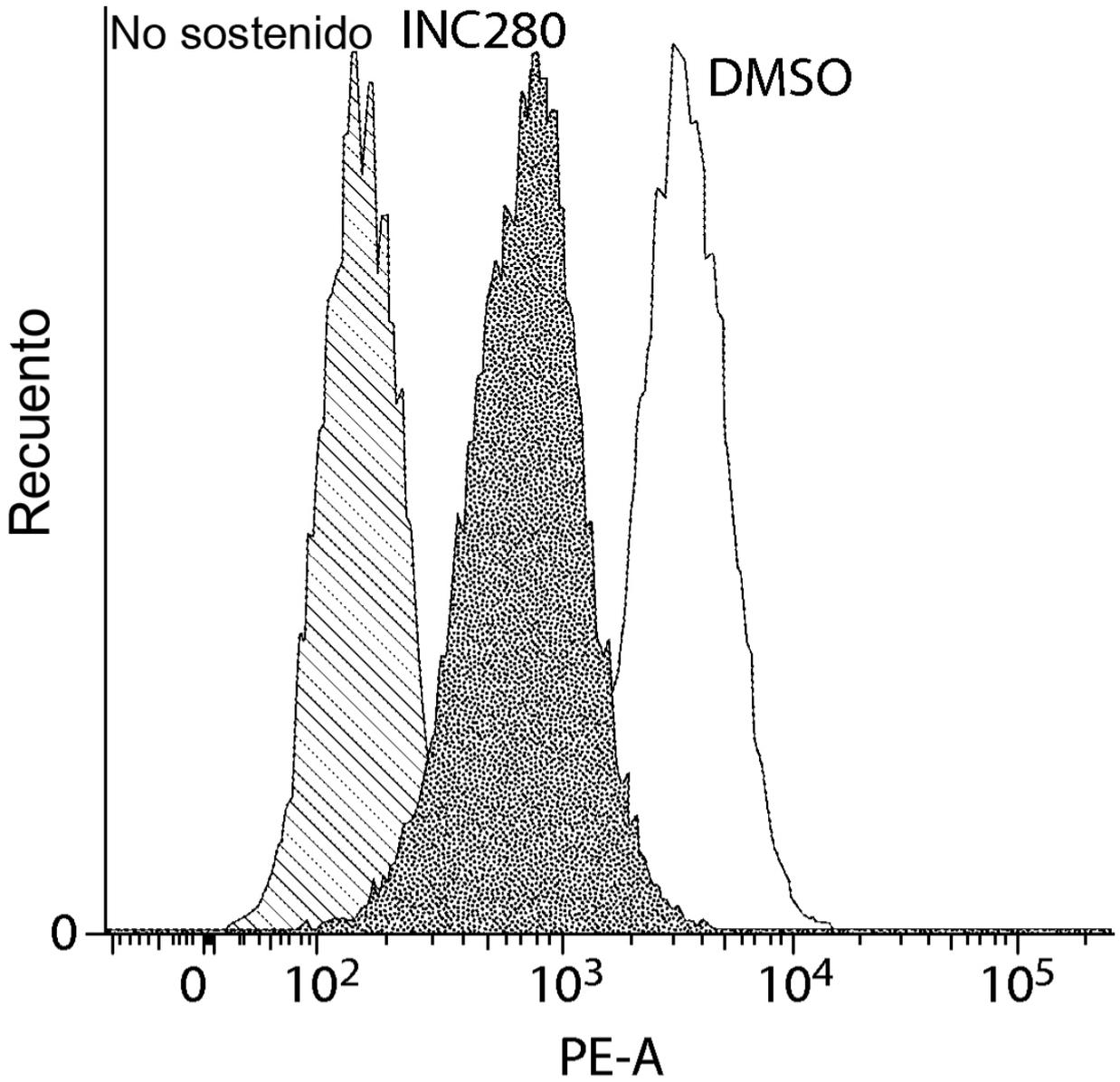
14. La composición o kit de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en la que el anticuerpo anti-PD-1 comprende:

la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 3; o

15

la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 5.

**Regulación por disminución INC280 PDL1 exp
(cMET^{amp} NSCLC, EBC-1)**



Expresión PDL1 por citometría de flujo

FIG. 1

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

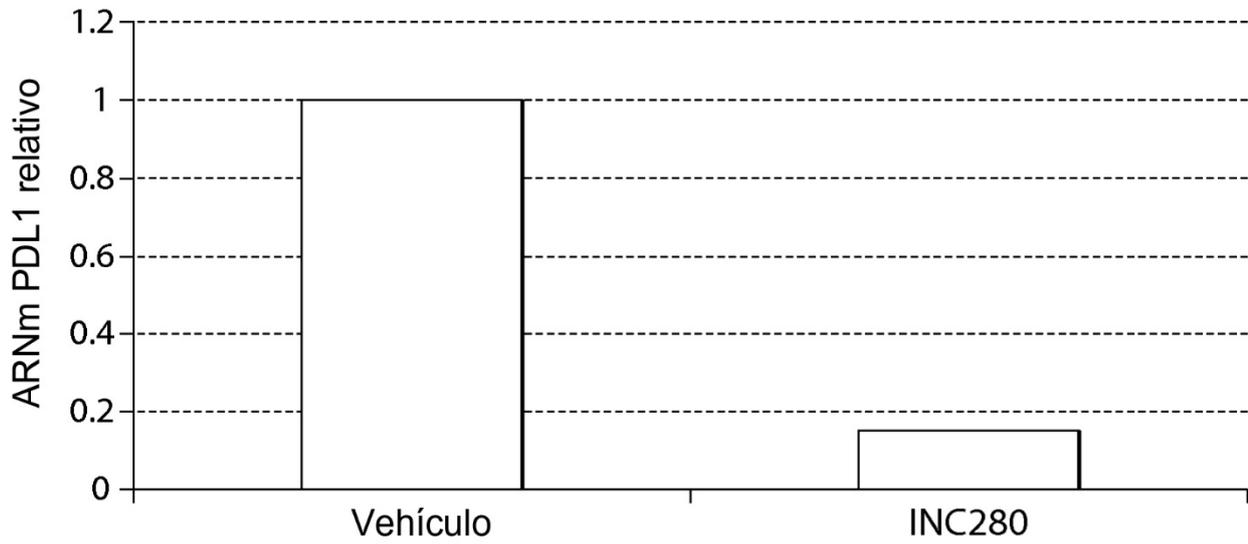


FIG. 2

Cambio de ARNm CD274 en H3122 luego de tratamiento con LDK378

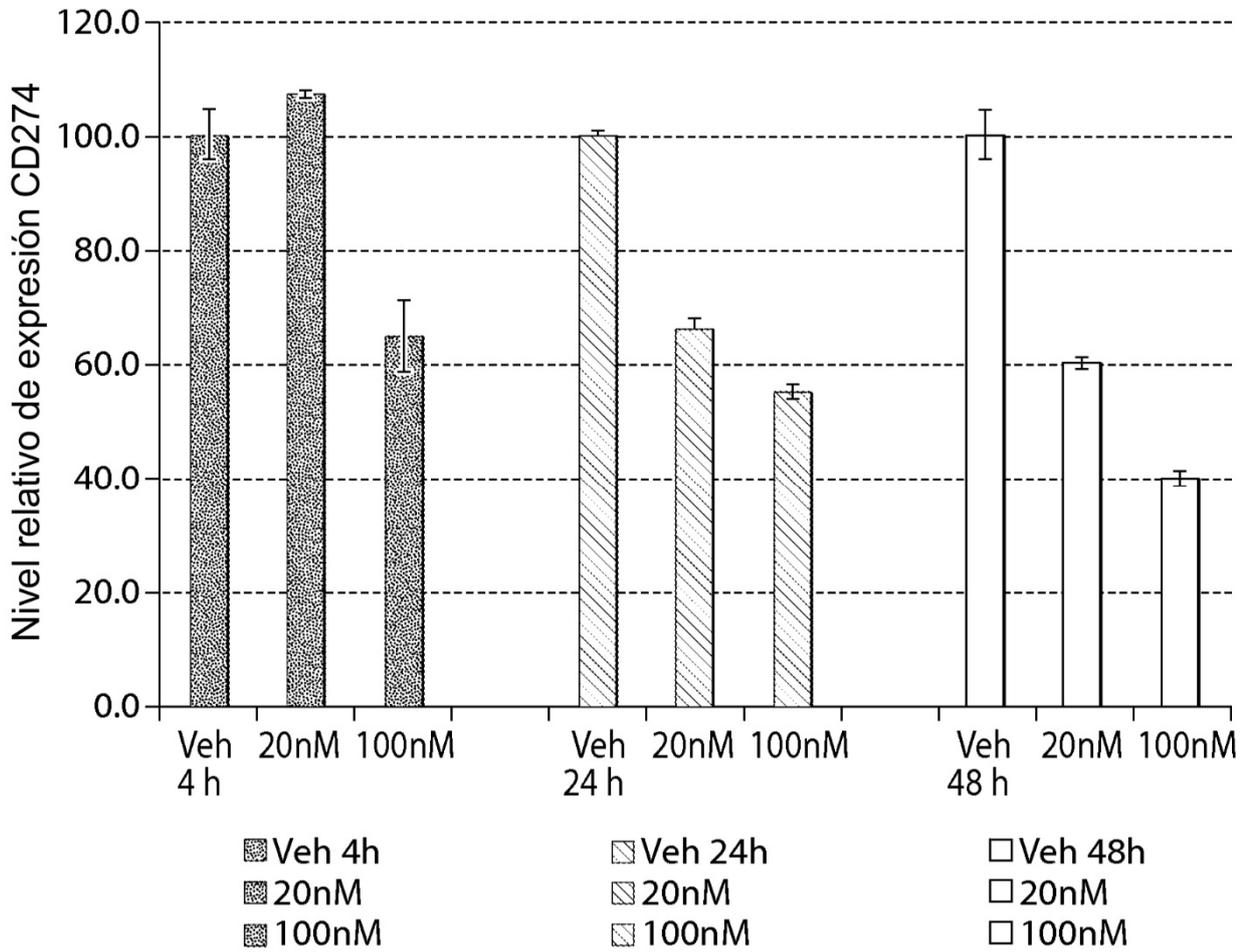


FIG. 3

**LGX818 en ARNPDL1 en LOXIMV1
(melanoma b-rafmut)**

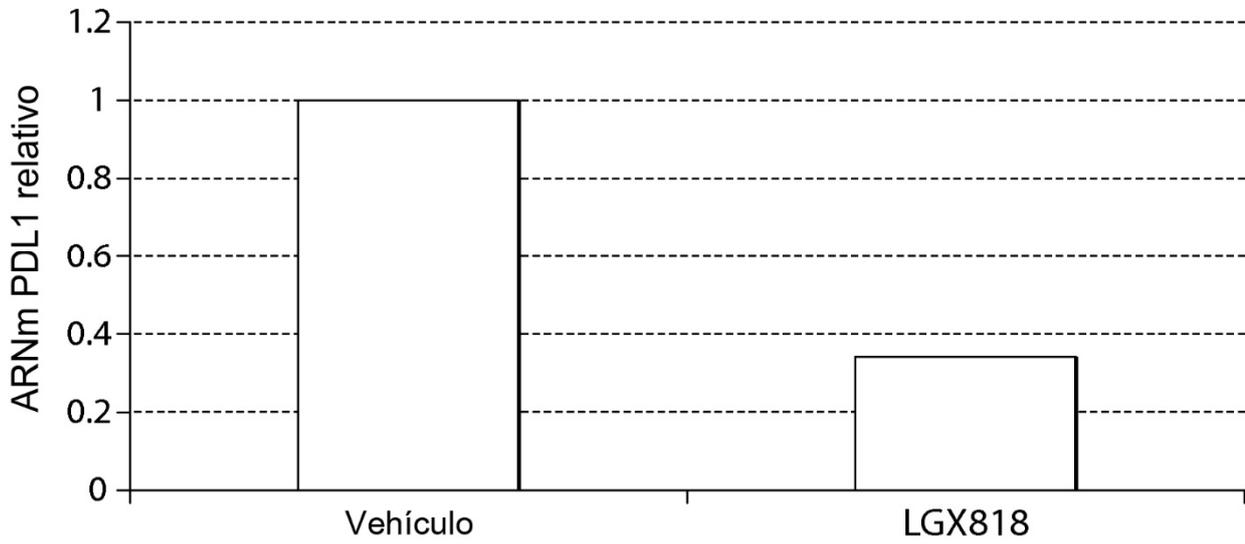


FIG. 4

**MEK162 en ARNm CD274 en HEYA8
(Kras mut)**

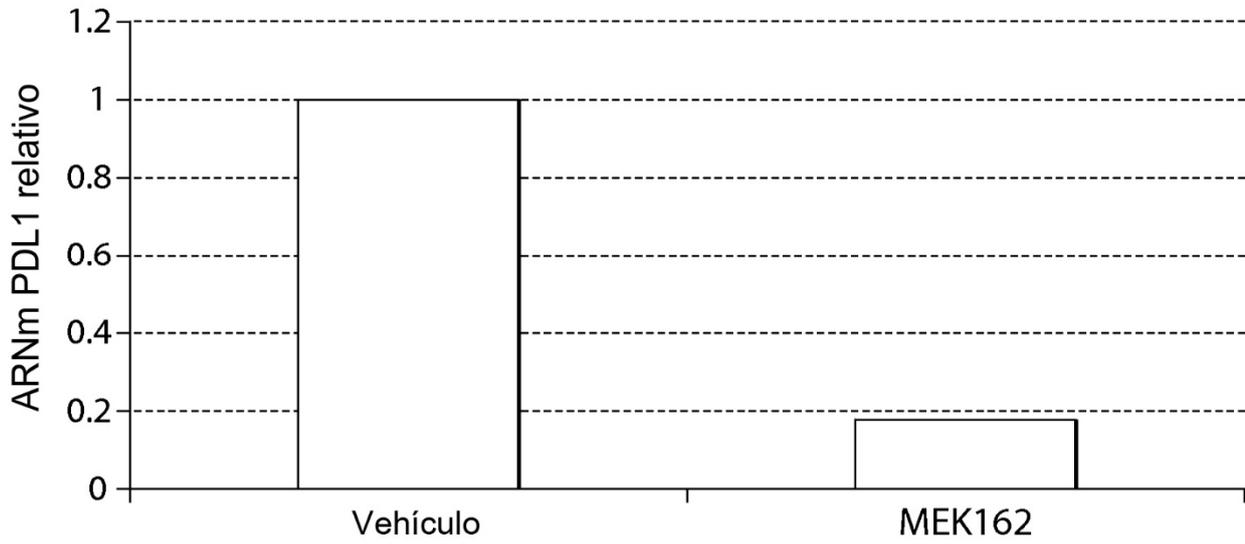


FIG. 5

**INC424 en ARNm CD274 en UKE1
(JAK2V617F)**

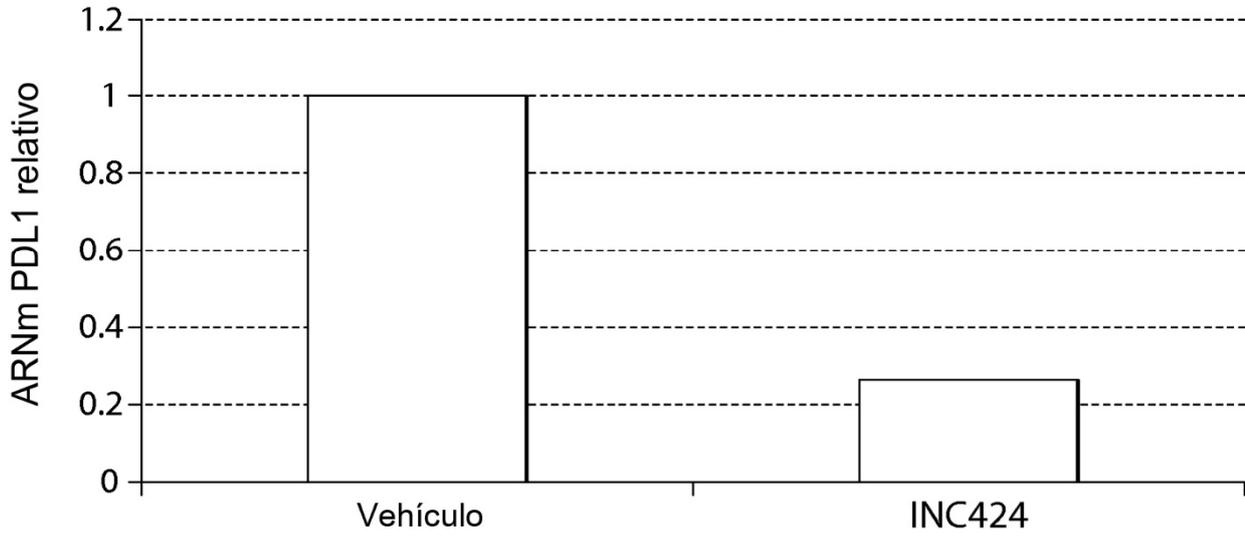


FIG. 6

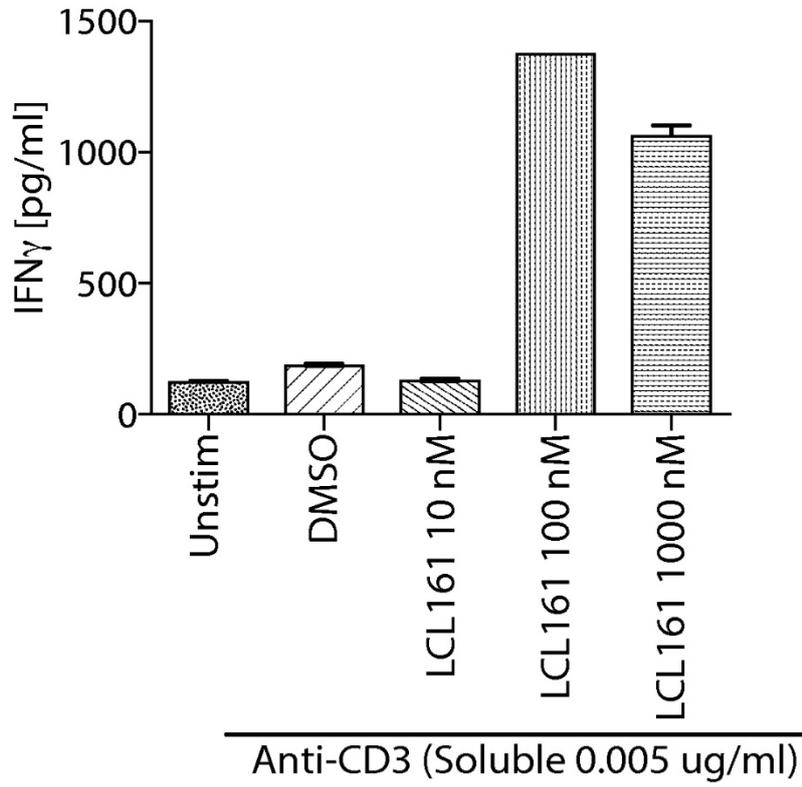


FIG. 7A

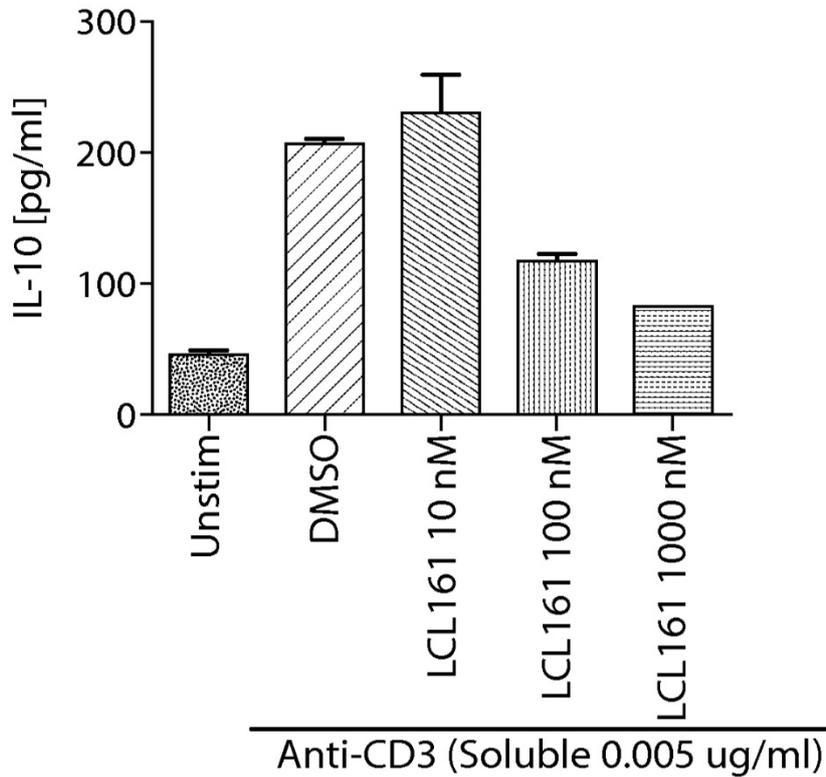


FIG. 7B

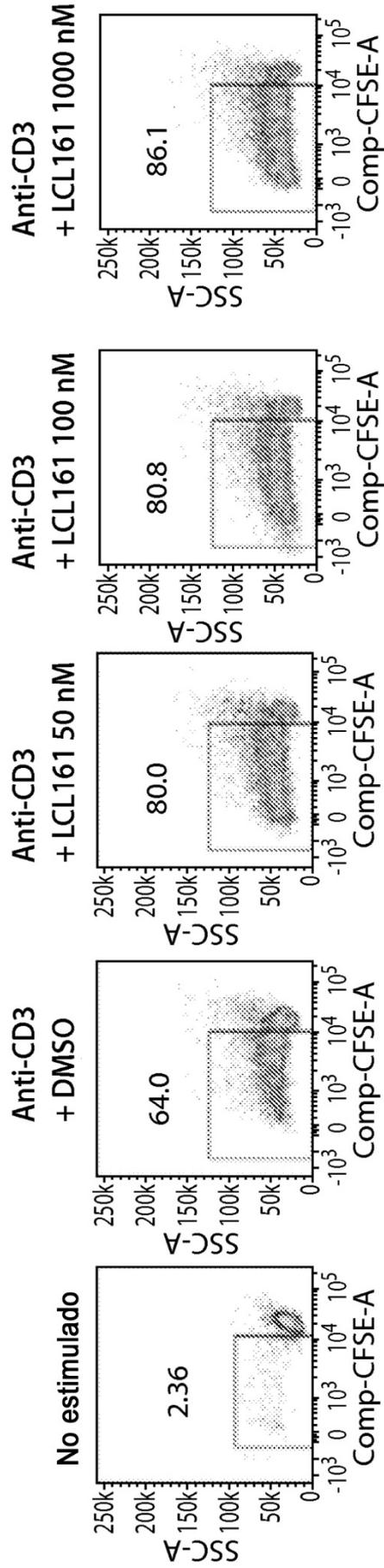


FIG. 8A

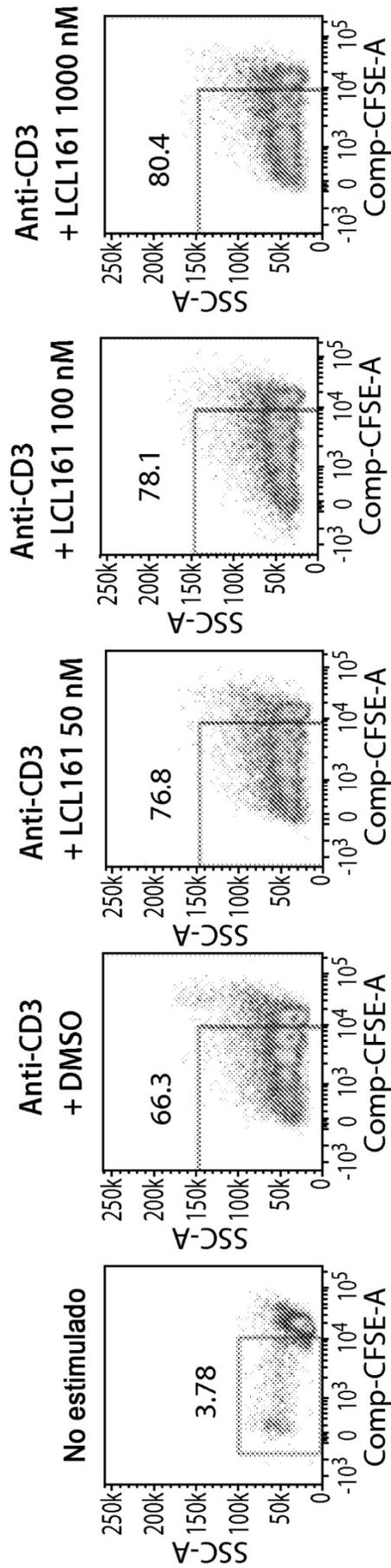


FIG. 8B

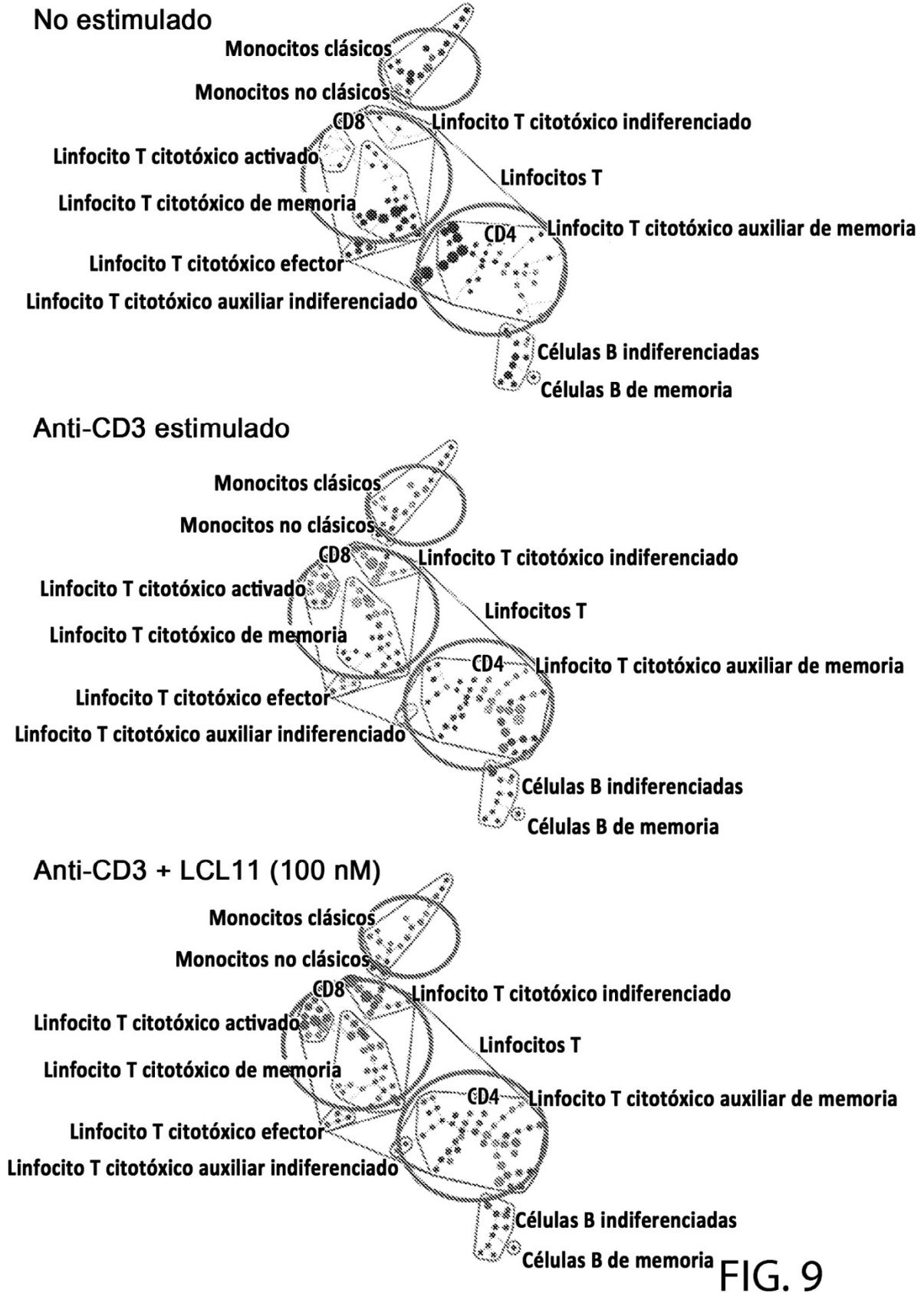


FIG. 9

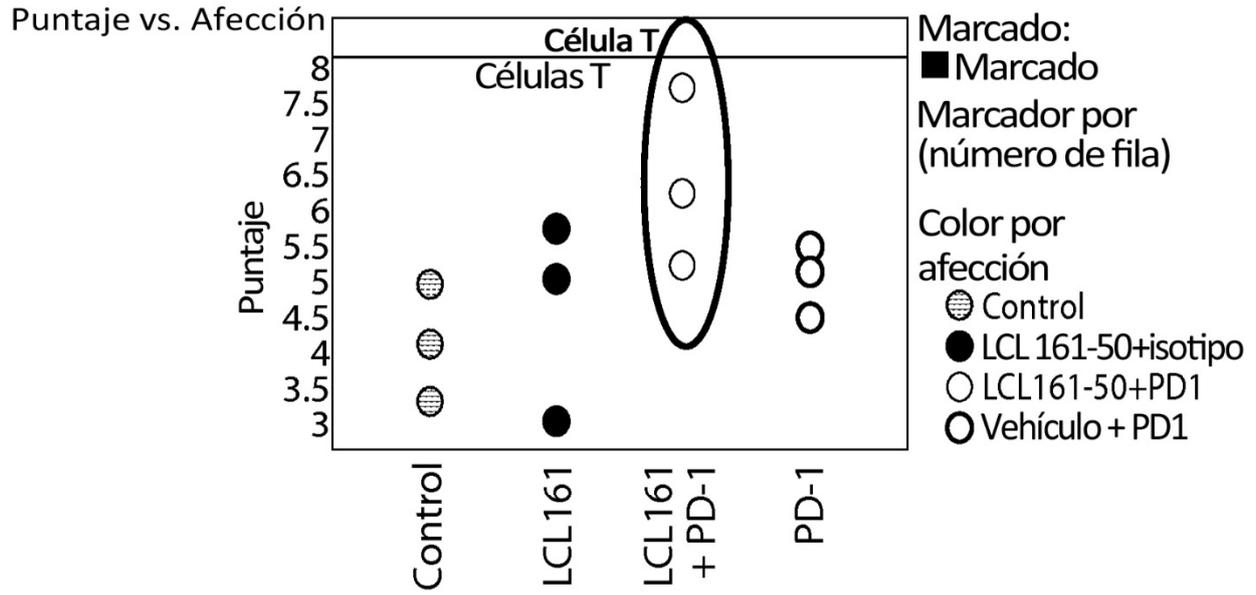


FIG. 10A

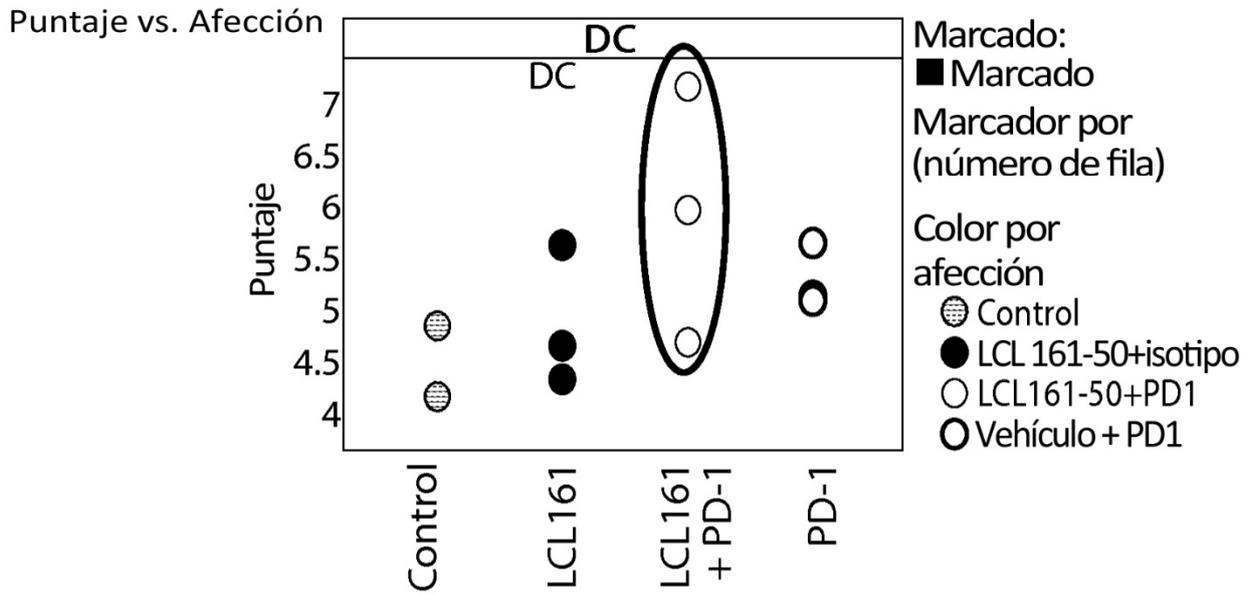


FIG. 10B

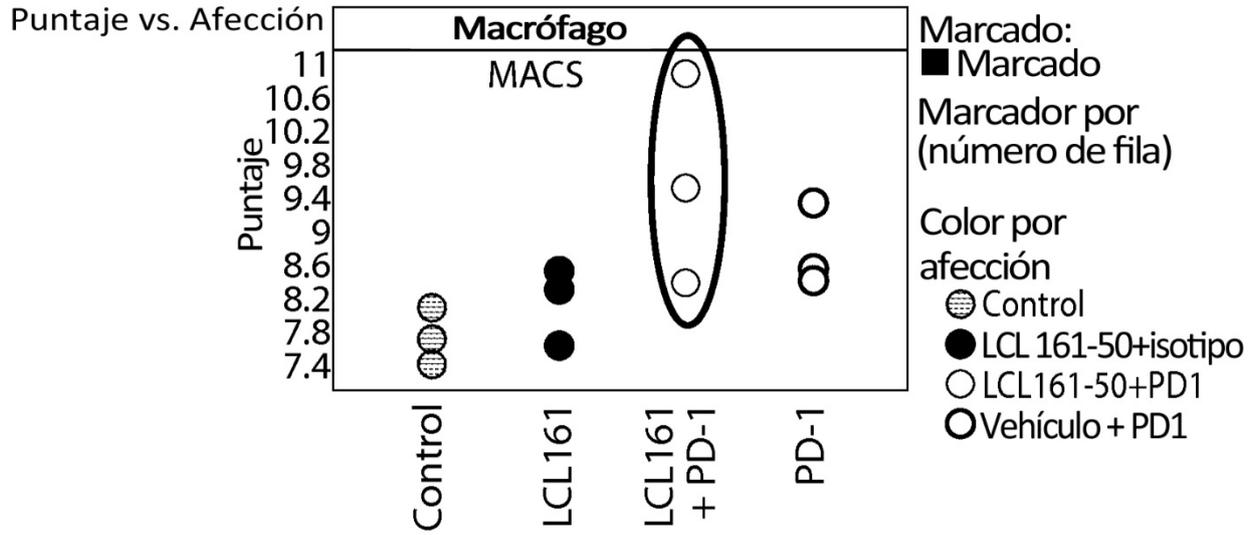


FIG. 10C

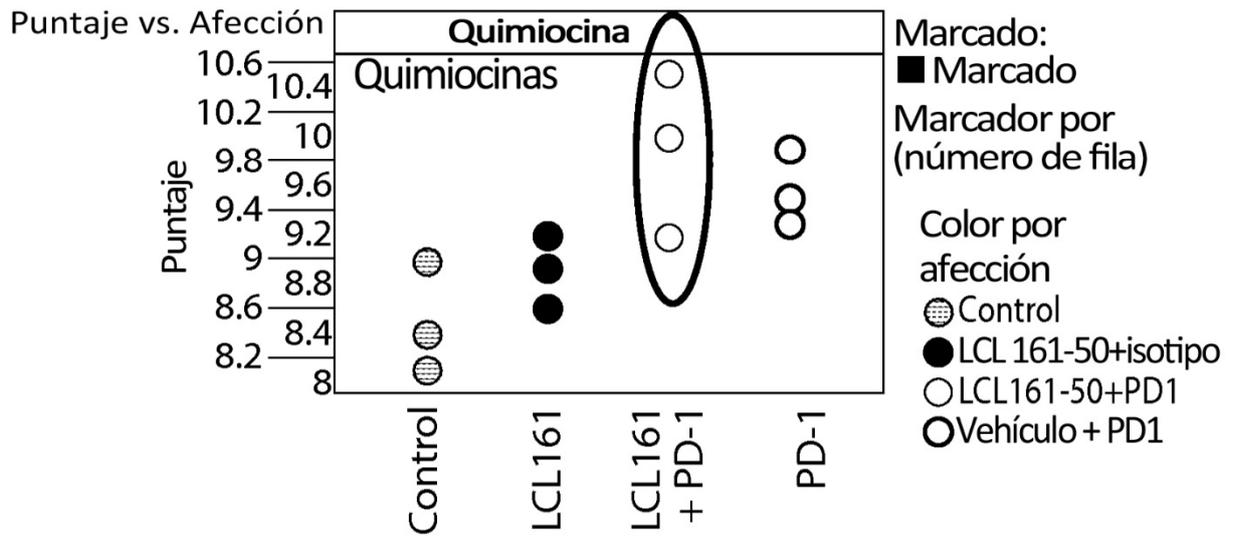


FIG. 10D

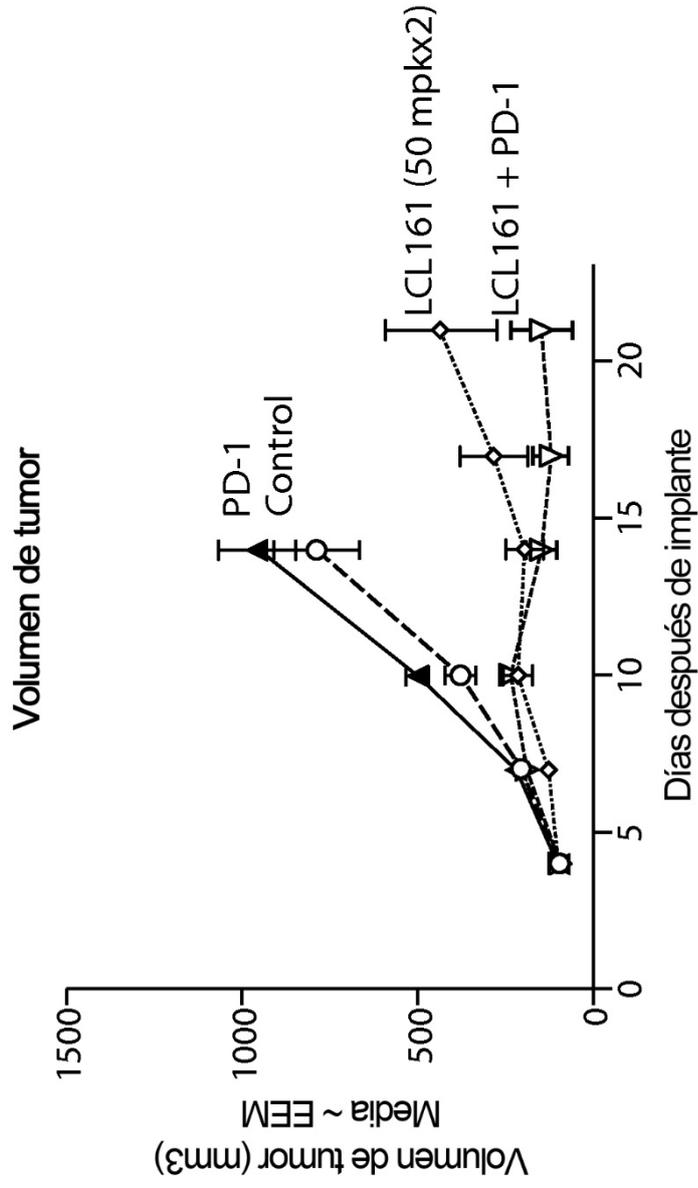
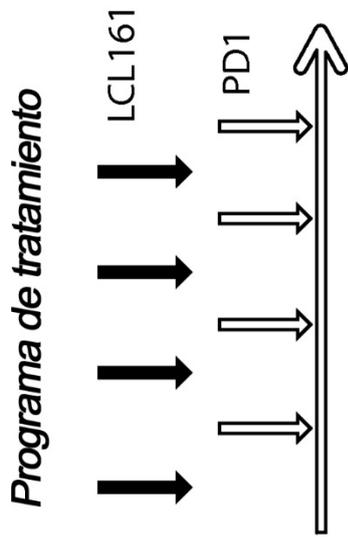


FIG. 11A



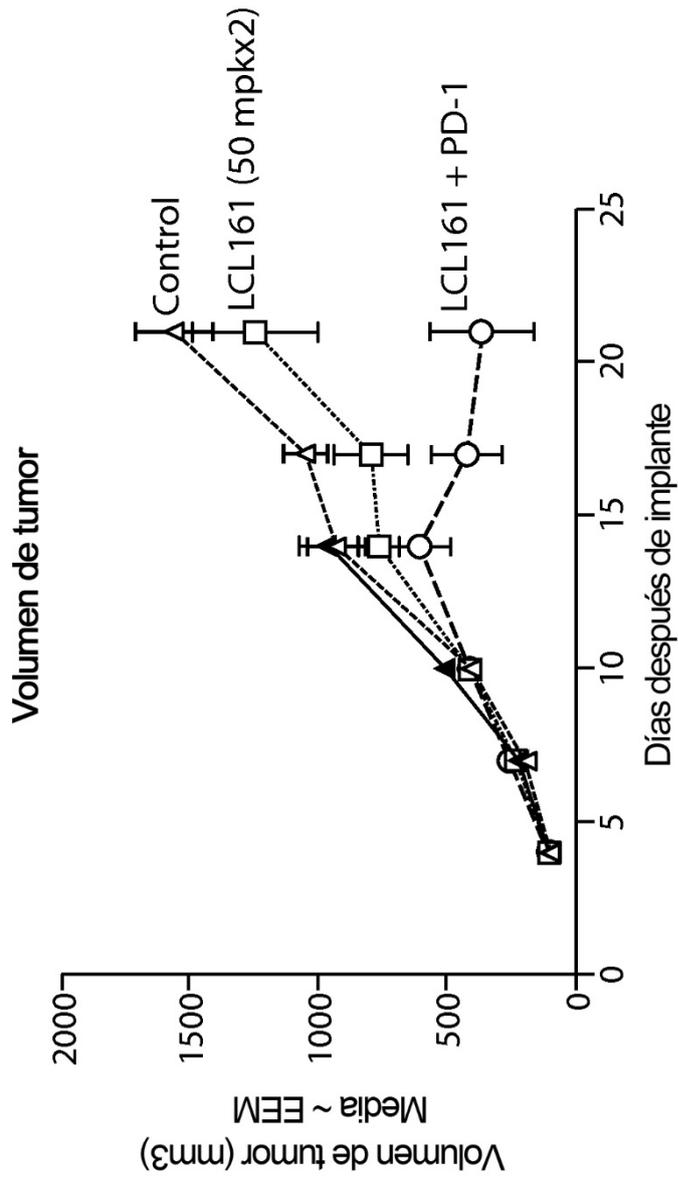
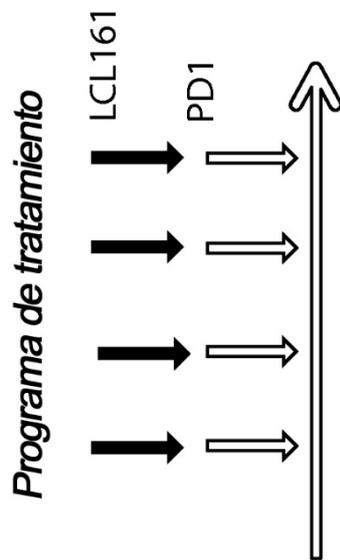


FIG. 11B



Ciclo 1 y más allá

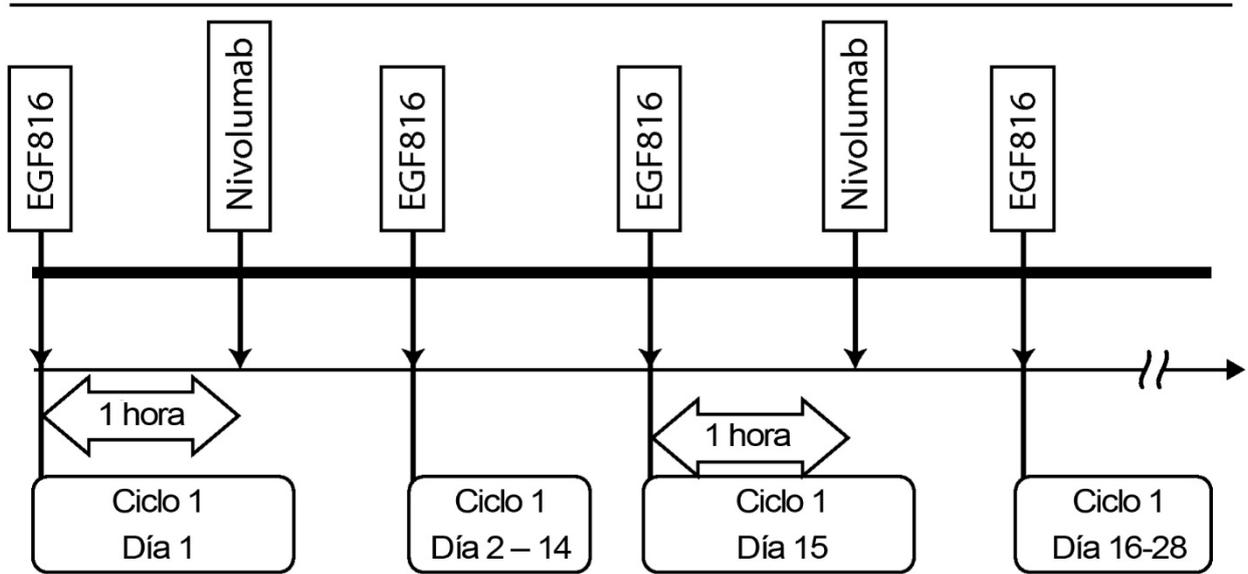


FIG. 12