



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019023776-3 A2



(22) Data do Depósito: 14/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020

(54) **Título:** MÉTODO PARA TRATAR UM CÂNCER DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) EM UM SUJEITO HUMANO, ANTICORPO OU UM FRAGMENTO DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DO MESMO, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA IMAGEAMENTO DE UM TUMOR EM UM SUJEITO E USO DE UM ANTICORPO OU FRAGMENTO DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DO MESMO

(51) **Int. Cl.:** C07K 16/28; A61K 35/17; A61K 51/10.

(30) **Prioridade Unionista:** 12/05/2017 US 62/505,558.

(71) **Depositante(es):** MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER; Y-MABS THERAPEUTICS, INC..

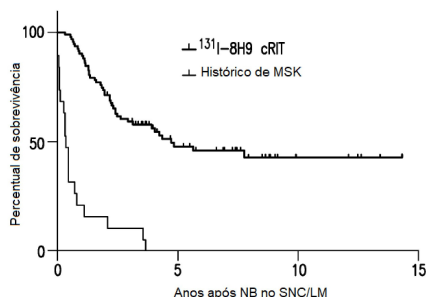
(72) **Inventor(es):** KIM KRAMER; CHEUNG NAI-KONG; OLE BAADSGAARD; CLAUS J. MØLLER SAN-PEDRO.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018032559 de 14/05/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/209346 de 15/11/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 11/11/2019

(57) **Resumo:** A matéria aqui revelada fornece usos de anticorpos anti-B7H3 para tratar cânceres no sistema nervoso central (SNC), incluindo tumores metastáticos para o SNC e, em particular, carcinomatose leptomeníngea.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**MÉTODO PARA TRATAR UM CÂNCER DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) EM UM SUJEITO HUMANO, ANTICORPO OU UM FRAGMENTO DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DO MESMO, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA IMAGEAMENTO DE UM TUMOR EM UM SUJEITO, USO DE UM ANTICORPO OU FRAGMENTO DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DO MESMO**”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

[001] O presente pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório de Patente nº U.S. 62/505.558 depositado em 12 de maio de 2017, cujo conteúdo é incorporado a título de referência em sua totalidade, e sobre o qual a prioridade é reivindicada.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

[002] O presente relatório descritivo incorpora a título de referência a Listagem de Sequência apresentada por meio de EFS em 14 de maio de 2018. Em conformidade com o disposto no Título 37 do C.F.R. § 1.52(e)(5), o arquivo de texto da Listagem de Sequência, identificado como 0727340700SL, tem 21.716 bytes de tamanho e foi criado em 14 de maio de 2018. A Listagem de Sequência, depositada eletronicamente em 14 de maio de 2018, não se estende além do escopo do presente relatório descritivo e, então, não contém nova matéria.

CAMPO DA INVENÇÃO

[003] A matéria revelada no presente documento se refere aos usos de anticorpos anti-B7H3 para tratar câncer no sistema nervoso central (SNC), incluindo tumores metastáticos para o SNC e, em particular, carcinomatose leptomenígea.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] Os tumores no SNC em adultos incluem tumores primários no SNC (formados por células cancerosas que surgem dentro do SNC) e tumores metastáticos para o SNC (células cancerosas espalhadas pelo SNC de tumores primários que se originam em outros órgãos no corpo). Cerca de 20.000 novos casos de tumores primários no SNC são diagnósticos nos EUA a cada ano, e estimados 24 a 45% de todos os pacientes com câncer nos EUA têm metástase no cérebro. As leptomeninges

(as duas membranas internas que envolvem o cérebro e medula espinhal) surgiram como um sítio santuário metastático que causa a recidiva. A metástase leptomenígea (LM; também denominada de carcinomatose leptomenígea) ocorre quando células tumorais obtêm acesso às rotas de líquido cefalorraquidiano, percorrem até sítios distantes dentro do cérebro e medula espinhal, se assentam e proliferam. Assume-se que a LM é invariavelmente fatal.

[005] Os tumores primários no SNC são o terceiro câncer mais comum que ocorrem dentre os adolescentes e jovens adultos (idades 15 a 39) e a terceira causa mais comum de morte por câncer nesse grupo de idade. Por outro lado, os tumores metastáticos no SNC são mais comuns em adultos do que em crianças. Portanto, ainda há uma necessidade de um tratamento inovador para tumores no SNC de adultos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS

[006] **Figura 1.** Sobrevivência de pacientes pediátricos com neuroblastoma tratados no MSK antes de cRIT 8H9 em comparação a todos os pacientes tratados com ^{131}I -8H9.

[007] **Figura 2.** Sobrevivência de pacientes pediátricos com neuroblastoma tratados no MSK antes de 2003 em comparação a todos os pacientes tratados com ^{131}I -8H9. A sobrevivência de 64 pacientes tratados com terapia direcionada ao SNC completa (linha azul), 29 pacientes tratados com ^{131}I -8H9 e outras terapias (linha vermelha) e 19 pacientes tratados no MSK antes da iniciação do protocolo em 2003 (linha roxa) foi comparada à análise de Kaplan-Meier.

[008] **Figura 3.** Sobrevivência com base em idade no Diagnóstico Inicial de Neuroblastoma.

[009] **Figuras 4A a 4B.** Tempo para o primeiro aprimorado radiográfico em grupos de pacientes (4A e 4B) com doença mensurável no início do estudo. O comprimento das barras horizontais é igual à duração da participação de um indivíduo no Protocolo 03-133 ou no acompanhamento pós-estudo. O aprimoramento radiográfico foi determinado por comparação das varreduras de pré-tratamento com

varreduras de tratamento. O aprimoramento é definido como uma resposta completa, resposta parcial ou sem evidência da doença. ♦ O diamante é a data do primeiro aprimoramento radiográfico após o primeiro ciclo de ^{131}I -8H9. ▷ As setas abertas à direita indicam pacientes que estavam vivos em sua data de estado. ▼ As setas sólidas para baixo indicam a data da morte. O eixo geométrico Y representa o paciente individual, o eixo geométrico X representa o tempo. Y = há resposta radiológica, N= não há resposta radiológica, conforme declarado.

[010] Figura 5. Neuroblastoma Focal Multifocal no SNC em remissão por >7 anos. Recidiva de SNC que demonstra metastases inumeráveis supratentoriais infratentoriais e espinhas.

[011] Figura 6. A análise de subgrupo e efeitos na sobrevivência geral do paciente. Os efeitos de variáveis específicas na sobrevivência geral do paciente foram avaliados por análise de Kaplan-Meier de subgrupos de pacientes tratados com ^{131}I -8H9. (A) O efeito de idade na e sobrevivência foi avaliado nos pacientes ≤ 18 meses (linha azul) e em pacientes >18 meses (linha vermelha) em diagnóstico de neuroblastoma inicial. (B) O efeito do estado de MYCN na sobrevivência foi avaliado em pacientes tratados com ^{131}I -8H9 com MYCN amplificado (linha azul) e em pacientes com tumores não amplificados por MYCN (linha vermelha) (C) O efeito da época de inscrição no protocolo sobre sobrevivência foi avaliado em pacientes que se inscreveram de 2003 a 2009 (linha azul) e em pacientes que se inscreveram de 2010 a 2016 (linha vermelha) no protocolo. (D) O efeito anterior à terapia de CSI na sobrevivência foi avaliado em pacientes que não foram tratados com CSI (linha azul) e em pacientes que foram tratados com CSI (linha vermelha) antes do cRIT com ^{131}I -8H9.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[012] A matéria revelada no presente documento se refere a usos de anticorpos anti-B7H3 para tratar cânceres de SNC, incluindo cânceres de SNC primários e cânceres metastáticos ao SNC. Em modalidades particulares, os anticorpos anti-B7H3 são administrados no SNC para tratar metástase leptomeningea de um câncer em um

indivíduo adulto.

[013] Em determinadas modalidades não limitativas, a matéria revelada no presente documento fornece métodos para tratar um câncer em um indivíduo humano que compreende administrar, no SNC do indivíduo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que especificamente se liga a B7H3. Em determinadas modalidades, o câncer é um câncer primário no SNC ou um câncer metastático ao SNC. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado a um isótopo radioativo e/ou modalidade terapêutica (por exemplo, composto quelante ou agente anticâncer). Em determinadas modalidades, o indivíduo humano é um adulto. Em determinadas modalidades, o câncer é metastático às leptomeninges. Em determinadas modalidades, o câncer metastático ao SNC é um tumor sólido que surge fora do SNC. Em determinadas modalidades, o tumor sólido é selecionado a partir do grupo que consiste em sarcoma, melanoma, câncer de ovário e rabdomiosarcoma. Em determinadas modalidades, o tumor sólido é selecionado a partir do grupo que consiste em melanoma, câncer de ovário e rabdomiosarcoma. Em determinadas modalidades, o câncer no sistema nervoso central (SNC) é selecionado a partir do grupo que consiste em neuroblastoma e malignidades recorrentes primárias no SNC. Em determinadas modalidades, o câncer metastático ao SNC é um tumor sólido selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de mama (por exemplo, câncer de mama triplo negativo) e câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula pequena e câncer de pulmão de célula não pequena). Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno é, é derivado, e/ou está estruturalmente relacionado a 8H9, incluindo, porém sem limitação, versões de murganho, humanizadas, quiméricas e versões humanas de 8H9 (consultar a seguir).

[014] Em determinadas modalidades não limitativas, a matéria revelada no presente documento fornece métodos para tratar um câncer em um indivíduo humano que compreende administrar ao indivíduo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a um

isótopo radioativo e/ou outra modalidade terapêutica que se liga especificamente ao B7H3 humano. Em determinadas modalidades, o câncer é qualquer câncer que compreende células tumorais ou cancerosas B7H3-positivas. Em determinadas modalidades, o câncer primário, ou metastático, ao SNC do indivíduo e o anticorpo é administrado ao SNC do indivíduo. Em determinadas modalidades, o indivíduo é um adulto. Em determinadas modalidades, o indivíduo não é um adulto.

[015] Em determinadas modalidades não limitativas, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao B7H3 humano é selecionado a partir do grupo que consiste em anticorpos de murganho de murganho ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos humanizados ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos quiméricos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos humanos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos. Em determinadas modalidades, o anticorpo é um anticorpo de murganho ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao FG-loop do B7H3. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno é, é derivado, e/ou está estruturalmente relacionado a 8H9, incluindo, porém sem limitação, versões de murganho, humanizadas, quiméricas e versões humanas de 8H9 (consultar a seguir).

[016] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende: (a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3 (NYDIN), (b) uma região variável de cadeia pesada CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4 (WIFPGDGSTQY), (c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5 (QTTATWFAY), (d) uma região variável de cadeia leve CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6 (RASQSISDYLH), (e) uma região variável de cadeia leve CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 (YASQSIG), e/ou (f) uma

região variável de cadeia leve CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8 (QNGHSFPLT). Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende: (a) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e/ou (b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2.

[017] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende pelo menos: (a) uma região variável de cadeia pesada CDR que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3 (NYDIN), SEQ ID NO: 4 (WIFPGDGSTQY), ou SEQ ID NO: 5 (QTTATWFAY) e (b) uma região variável de cadeia leve CDR que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6 (RASQSISDYLH), SEQ ID NO: 7 (YASQSIS), ou SEQ ID NO: 8 (QNGHSFPLT).

[018] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado por via intratecal ao indivíduo. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado ao indivíduo por meio de um dispositivo intraventricular. Em determinadas modalidades, o dispositivo intraventricular é um cateter intraventricular. Em determinadas modalidades, o dispositivo intraventricular é um reservatório intraventricular.

[019] Em determinadas modalidades, o isótopo radioativo que é conjugado com o anticorpo ou fragmento é ^{124}I , ^{131}I , ^{177}Lu ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$

[020] Em determinadas modalidades, os métodos revelados no presente documento compreendem adicionalmente ao indivíduo um ciclo de tratamento do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em determinadas modalidades, os métodos compreendem administrar ao indivíduo dois ciclos de tratamento do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em determinadas modalidades, um ciclo de tratamento compreende uma dose de dosimetria e uma dose de tratamento. Em determinadas modalidades, a quantidade

terapeuticamente eficaz é cerca de 10 mCi a cerca de 200 mCi. Em determinadas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz é cerca de 50 mCi.

[021] Em determinadas modalidades, o método prolonga a sobrevivência do indivíduo em relação a um indivíduo de controle ou a uma população de indivíduos de controle que não recebe o tratamento. Em determinadas modalidades, o método prolonga a remissão do câncer no indivíduo em relação a um indivíduo de controle ou a uma população de indivíduos de controle que não recebe o tratamento.

[022] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95% cerca de 99% ou cerca de 100% homóloga à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo tem aminoácidos 224 a 241 da SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo tem aminoácidos 242 a 267 da SEQ ID NO: 17.

[023] Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é selecionada a partir do grupo que consiste em um ou mais compostos queladores, um ou mais agentes quimioterápicos, um ou mais ou more agente inibidor de checkpoint e terapia de radiação. Em determinadas modalidades, uma modalidade terapêutica que não é um isótopo radioativo é conjugada ao anticorpo. Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é um composto quelante. Em determinadas modalidades, um isótopo radioativo é ligado indiretamente ao anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo por meio de um composto quelante, por exemplo, DOTA, composto do tipo DOTA ou DTPA. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado a um composto quelante, em que o composto quelante é ligado um isótopo radioativo. Em determinadas modalidades, o composto quelante é DOTA ou DTPA. Em determinadas modalidades,

o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado a um composto quelante (por exemplo, DOTA, DTPA ou um composto relacionado) e o quelante é ligado, *in vitro* ou *in vivo*, ao isótopo radioativo (por exemplo ^{124}I , ^{131}I , ^{177}Lu ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

[024] Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é um anticorpo monoclonal 3F8 (MoAb 3F8), um fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) ou uma combinação os mesmos. Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é administrada no SNC do indivíduo e/ou sistemicamente ao indivíduo. Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é administrada ao indivíduo concorrente ou sequencialmente com o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[025] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao B7H3 humano, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado a um composto quelante, em que o composto quelante é ligado a um isótopo radioativo.

[026] Em determinadas modalidades, o anticorpo é selecionado a partir do grupo que consiste em anticorpos de murganho e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos humanizados e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos quiméricos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos humanos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é um anticorpo de murganho ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. . Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao FG-loop do B7H3.

[027] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende: a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3, (b) uma região variável de cadeia pesada CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos

apresentada na SEQ ID NO: 4, c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5, d) uma região variável de cadeia leve CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6, e) uma região variável de cadeia leve CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 e f) uma região variável de cadeia leve CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8.

[028] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende: (a) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e (b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2.

[029] Em determinadas modalidades, o isótopo radioativo é ^{124}I , ^{131}I , ^{177}Lu ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Em determinadas modalidades, composto quelante é DOTA ou DTPA

[030] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95% cerca de 99% ou cerca de 100% homóloga à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo tem aminoácidos 224 a 241 da SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo tem aminoácidos 242 a 267 da SEQ ID NO: 17.

[031] Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é um anticorpo monoclonal 3F8 (MoAb 3F8), um fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) ou uma combinação os mesmos. Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é administrada no SNC do indivíduo e/ou sistemicamente ao indivíduo. Em determinadas modalidades, em que a modalidade

terapêutica é administrada ao indivíduo concorrente ou sequencialmente com o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[032] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é um conjugado DOTA-8H9 ou um conjugado DTPA-8H9. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é um conjugado ^{177}Lu -DOTA-8H9 ou um conjugado ^{177}Lu -DTPA-8H9 ou (177)LU-CHX-A"-DTPA- 8H9.

[033] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é um fragmento variável de cadeia única (scFv). Em determinadas modalidades, o scFv compreende uma porção da sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13 e SEQ ID NO: 14.

[034] Em outro aspecto, a presente revelação fornece composições que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento.

[035] Em outro aspecto, a presente revelação fornece composições farmacêuticas que compreendem o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[036] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método para imagear um tumor em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento.

[037] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para uso como um medicamento.

[038] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para uso no tratamento de câncer.

[039] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para uso no

tratamento de um câncer no sistema nervoso central (SNC).

[040] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para uso no tratamento de neuroblastoma metastático no SNC, sarcoma, melanoma, carcinoma de ovário e malignidades recorrentes primárias no SNC.

[041] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para uso em um método para imagear um tumor em um indivíduo.

[042] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para uso em um método revelado no presente documento.

[043] Em outro aspecto, a presente revelação fornece uso de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para a preparação de um medicamento para imagear células tumorais portadoras do antígeno reconhecido pelo anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[044] Em outro aspecto, a presente revelação fornece uso de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo revelado no presente documento para a preparação de um medicamento para um método revelado no presente documento.

[045] A. Em determinadas modalidades não limitativas, a matéria revelada no presente documento fornece um método para tratar um câncer de SNC em um indivíduo humano adulto que compreende administrar ao SNC do indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao B7H3 humano, em que o câncer é um câncer primário no sistema nervoso central (SNC) ou um câncer metastático para o SNC, e o anticorpo ou fragmento são conjugados a um isótopo radioativo e/ou outra modalidade terapêutica.

[046] A1- O método de A em que o câncer é metastático para as leptomeninges.

[047] A2- O método de A em que o câncer metastático para o SNC é um tumor sólido de não SNC.

[048] A3- O método de A2, em que o tumor sólido é selecionado a partir do grupo que consiste em melanoma, câncer de ovário e rabdomiosarcoma.

[049] A4- O método de A em que o anticorpo é selecionado a partir do grupo que consiste em anticorpos de murganho, anticorpos humanizados, anticorpos quiméricos e anticorpos humanos.

[050] A5- O método de A em que o anticorpo é um anticorpo de murganho.

[051] A6- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e liga ao FG-loop de B7H3.

[052] A7- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3 (NYDIN),

(b) uma região variável de cadeia pesada CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4 (WIFPGDGSTQY),

4, (c) uma região variável de cadeia pesada CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5 (QTTATWFAY),

5 (d) uma região variável de cadeia leve CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6 (RASQSISDYLH),

6 (e) uma região variável de cadeia leve CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 (YASQSIS), e

(f) uma região variável de cadeia leve CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8 (QNGHSFPLT).

[053] A8- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende:

(a) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e

(b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2.

[054] A9- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno

do mesmo é administrado por via intratecal ao indivíduo.

[055] A10- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado ao indivíduo por meio de um dispositivo intraventricular.

[056] A11- O método de A em que o dispositivo intraventricular é um cateter intraventricular.

[057] A12- O método de A em que o dispositivo intraventricular é um reservatório intraventricular.

[058] A13- O método de A em que o isótopo radioativo é ^{131}I , ^{177}Lu ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

[059] A14- O método de A que compreende administrar ao indivíduo um ciclo de tratamento do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[060] A15- O método de A que compreende administrar ao indivíduo dois ciclos de tratamento do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[061] A16- O método de A em que um ciclo de tratamento compreende uma dose de dosimetria e uma dose de tratamento.

[062] A17- O método de A em que a quantidade terapeuticamente eficaz é cerca de 10 mCi a cerca de 200 mCi ou cerca de 10 mCi a cerca de 100 mCi.

[063] A18- O método de A em que a quantidade terapeuticamente eficaz é cerca de 50 mCi.

[064] A19- O método de A em que o método prolonga a sobrevivência do indivíduo.

[065] A20- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao polipeptídeo humano de B7H3 que compreende uma sequência de aminoácidos que é pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 99% ou cerca de 100% homóloga à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17.

[066] A21- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a um polipeptídeo humano de B7H3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17.

[067] A22- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a um polipeptídeo humano de B7H3 que tem aminoácidos 224 a 241 da SEQ ID NO: 17.

[068] A23- O método de A em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a um polipeptídeo humano de B7H3 que tem aminoácidos 242 a 267 da SEQ ID NO: 17.

[069] A24- O método de A em que compreende administrar adicionalmente ao indivíduo uma modalidade terapêutica adicional, por exemplo, porém sem limitação, um ou mais agentes quimioterápicos, um ou mais agentes inibidores de checkpoint e/ou terapia de radiação. Um ou mais terapêuticos adicionais podem ser administrados no SNC e/ou sistemicamente, ou concomitante ou sequencialmente com os anticorpos direcionados ao B7H3 ou fragmentos de ligação a antígeno descritos no presente documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[070] Todas as publicações, patentes e outras referências citadas no presente documento são incorporadas a título de referência, em sua totalidade, à presente revelação.

[071] A título de clareza da revelação e não a título de limitação, a descrição detalhada é dividida nas seguintes subseções:

1. Definições
2. Anticorpos anti-B7H3
3. Métodos de tratamento

1. DEFINIÇÕES

[072] Na descrição a seguir, certas convenções serão seguidas em relação ao uso da terminologia. Geralmente, os termos usados no presente documento são destinados a serem interpretados de modo consistente com o significado desses termos conforme conhecidos por aqueles versados na técnica.

[073] Conforme usado no presente documento, o termo “anticorpo” significa não apenas moléculas intactas de anticorpo, como também fragmentos de moléculas de

anticorpo que retêm capacidade de ligação a imunogênio. Tais fragmentos também são bem conhecidos na técnica e são regularmente empregados tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Consequentemente, conforme usado no presente documento, o termo “anticorpo” significa não apenas moléculas intactas de imunoglobulina, como também fragmentos ativos bem conhecidos $F(ab')_2$ e Fab. Os fragmentos $F(ab')_2$ e Fab que carecem do fragmento Fc do anticorpo intacto saem mais rapidamente da circulação e podem ter menos ligação de tecido não específica de um anticorpo intacto (Wahl et al., *J. Nucl. Med.* 24:316 a 325 (1983)). Os anticorpos da invenção compreendem anticorpos nativos inteiros, anticorpos biespecíficos; anticorpos quiméricos; Fab, Fab', fragmentos de região de avaliação da doença de cadeia única (scFv), polipeptídeos de fusão e anticorpos não convencionais. Em determinadas modalidades, um anticorpo é uma glicoproteína que compreende pelo menos duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L) interconectadas por ligações de bissulfeto. Cada cadeia pesada é compreendida de uma região variável de cadeia pesada (abreviada no presente documento como V_H) e uma região constante de cadeia pesada (CH). A região constante de cadeia pesada é compreendida de três domínios, $CH1$, $CH2$ e $CH3$. Cada cadeia leve é compreendida de uma região variável de cadeia leve (abreviada no presente documento como V_L) e uma região constante de cadeia leve CL . A região constante de cadeia leve é compreendida de um domínio, CL . As regiões de V_H e V_L podem ser subdivididas adicionalmente em regiões de hipervariabilidade, denominadas de regiões de determinação da complementaridade (CDR), intercalada com regiões que estão mais conservadas, denominadas de regiões estruturantes (FR). Cada V_H e V_L é composto de três CDRs e quatro FRs dispostas a partir de terminal amino a terminal carboxi na ordem a seguir: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. As regiões variáveis das cadeias pesadas e leves contêm um domínio de ligação que interage com um antígeno. As regiões constantes dos anticorpos podem mediar a ligação da imunoglobulina para hospedar tecidos ou fatores, incluindo várias células do sistema imune (por exemplo, células efectoras) e o primeiro componente ($C1q$) do sistema de complemento clássico.

[074] Conforme usado no presente documento de maneira intercambiável, os termos “porção de ligação a antígeno”, “fragmento de ligação a antígeno”, ou “região de ligação a antígeno” de um anticorpo, se refere à região ou porção de um anticorpo que se liga ao antígeno e que confere especificidade a antígeno ao anticorpo; fragmentos de proteínas de ligação a antígeno, por exemplo, os anticorpos incluem um ou mais fragmentos de um anticorpo que retêm a capacidade de se ligar especificamente a um antígeno (por exemplo, um complexo peptídeo/HLA). Foi mostrado que a função de ligação ao antígeno de um anticorpo pode ser realizada por fragmentos de um anticorpo de comprimento completo. Os exemplos de porções de ligação a antígeno abrangidos dentro do termo “fragmentos de anticorpo” de um anticorpo incluem um fragmento Fab, um fragmento monovalente que consiste nos domínios V_L , V_H , C_L e $CH1$; um fragmento $F(ab)_2$, um fragmento bivalente que compreende dois fragmentos Fab ligados por uma ponte de bissulfeto na região de articulação; um fragmento de FV que consiste nos domínios V_H e $CH1$; um fragmento Fv que consiste nos domínios V_L e V_H de um único braço de um anticorpo; um fragmento dAb (Ward et al., 1989 Nature 341:544 a 546), que consiste em um domínio V_H ; e uma região determinante da complementaridade isolada.

[075] “CDRs” são definidos como as sequências de aminoácidos de região determinante de complementaridade de um anticorpo que são as regiões hipervariáveis de cadeias pesadas e leves de imunoglobulina. Consultar, por exemplo, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). O termo “região hipervariável” ou “HVR” conforme usado no presente documento se refere a cada uma das regiões de um domínio variável de anticorpo que são hipervariáveis em sequência (“regiões determinantes de complementaridade” ou “CDRs”) e/ou formam laços estruturalmente definidos (“laços hipervariáveis”) e/ou contêm os resíduos de contato ao antígeno (“contatos de antígeno”). Geralmente, os anticorpos compreendem três CDRs de cadeia pesada e três CDRs de cadeia leve ou regiões CDR na região variável. CDRs fornecem a maioria de resíduos de contato para a ligação do anticorpo

ao antígeno ou epítopo.

[076] Adicionalmente, embora os dois domínios do fragmento Fv, V_L e V_H, são codificados por genes separados, os mesmos podem ser unidos, com o uso de métodos recombinantes, por um ligante sintético que possibilita que os mesmos sejam feitos como uma cadeia de proteína única na qual as regiões V_L e V_H se emparelham para formar moléculas monovalentes. Os mesmos são conhecidos como Fv de cadeia única (scFv); consultar, por exemplo, Bird et al., 1988 Science 242:423 a 426; e Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5.879 a 5.883. Esses fragmentos de anticorpo são obtidos com o uso de técnicas convencionais conhecidas pelas pessoas de habilidade comum na técnica, e os fragmentos são triados para utilidade da mesma maneira que são anticorpos intactos.

[077] Conforme usado no presente documento, um anticorpo que se liga “especificamente a B7H3” se refere a um anticorpo que se liga ao B7H3 (por exemplo, B7H3 humano) com uma K_d de 5 x 10⁻⁷ M ou inferior 1 x 10⁻⁷ M ou inferior 5 x 10⁻⁸ M ou inferior 1 x 10⁻⁸ M ou inferior 5 x 10⁻⁹ M ou inferior 1 x 10⁻⁹ M ou inferior 5 x 10⁻¹⁰ M ou inferior 1 x 10⁻¹⁰ M ou inferior 5 x 10⁻¹¹ M ou inferior ou 1 x 10⁻¹¹ M ou inferior.

[078] Um “anticorpo que compete para se ligar” ou “anticorpo que compete de modo cruzado para se ligar” com um anticorpo de referência para se ligar a um antígeno, por exemplo, B7H3, se refere a um anticorpo que bloqueia a ligação do anticorpo de referência ao antígeno (por exemplo, B7H3) em um ensaio de competição por cerca de 50% ou mais, por exemplo, cerca de 55% ou mais, cerca de 60% ou mais, cerca de 65% ou mais, cerca de 70% ou mais, cerca de 75% ou mais, cerca de 80% ou mais, cerca de 85% ou mais, cerca de 90% ou mais, cerca de 95% ou mais, cerca de 98% ou mais ou cerca de 99% ou mais, e de modo contrário, o anticorpo de referência bloqueia a ligação do anticorpo ao antígeno (por exemplo, B7H3) em um ensaio de competição por cerca de 50% ou mais, por exemplo, cerca de 55% ou mais, cerca de 60% ou mais, cerca de 65% ou mais, cerca de 70% ou mais, cerca de 75% ou mais, cerca de 80% ou mais, cerca de 85% ou mais, cerca de 90% ou mais, cerca de 95% ou mais, cerca de 98% ou mais ou cerca de 99% ou mais.

Um ensaio de competição exemplificativo é descrito em “Antibodies”, Harlow e Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)(1988). Em determinadas modalidades, o anticorpo de referência é um anticorpo anti-B7H3 de murganho. Em determinadas modalidades, o anticorpo de referência é o 8H9.

[079] Um “anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno que compete para se ligar” ou “anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno que compete de modo cruzado para se ligar” com um anticorpo de referência para se ligar a um antígeno, por exemplo, B7H3, se refere a um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno que bloqueia a ligação do anticorpo de referência ao antígeno (por exemplo, B7H3) em um ensaio de competição por cerca de 50% ou mais, por exemplo, cerca de 55% ou mais, cerca de 60% ou mais, cerca de 65% ou mais, cerca de 70% ou mais, cerca de 75% ou mais, cerca de 80% ou mais, cerca de 85% ou mais, cerca de 90% ou mais, cerca de 95% ou mais, cerca de 98% ou mais ou cerca de 99% ou mais, e de modo contrário, o anticorpo de referência bloqueia a ligação do anticorpo ao antígeno ou fragmento de ligação a antígeno (por exemplo, B7H3) em um ensaio de competição por cerca de 50% ou mais, por exemplo, cerca de 55% ou mais, cerca de 60% ou mais, cerca de 65% ou mais, cerca de 70% ou mais, cerca de 75% ou mais, cerca de 80% ou mais, cerca de 85% ou mais, cerca de 90% ou mais, cerca de 95% ou mais, cerca de 98% ou mais ou cerca de 99% ou mais. Um ensaio de competição exemplificativo é descrito em “Antibodies”, Harlow e Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)(1988).

[080] Uma homologia de sequência ou identidade de sequência é medida tipicamente com o uso de software de análise de sequência (por exemplo, Pacote de Software de Análise de Sequência do Genetics Computer Group, a University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, programas BLAST, BESTFIT, GAP ou PILEUP/PRETTYBOX). Tal software parecia sequências idênticas ou semelhantes atribuindo-se graus de homologia a várias substituições, deleções e/ou outras modificações. Em uma abordagem exemplificativa para determinar o grau de identidade, um programa BLAST pode ser usado, com uma

pontuação de probabilidade entre e^{-3} e e^{-100} indicar uma sequência relacionada proximamente.

[081] Uma “quantidade terapeuticamente eficaz” de um agente, por exemplo, um anticorpo anti-B7H3 ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se refere a uma quantidade eficaz, em dosagens e para períodos de tempo necessário, para obter o resultado terapêutico ou profilático desejado, por exemplo, tratar um câncer (por exemplo, cânceres primários para o SNC ou cânceres metastáticos para o SNC, por exemplo, leptomeninges).

[082] Um “indivíduo”, conforme determinado no presente documento, pode ser um ser humano ou um indivíduo não humano, tal como, porém sem limitação, um primata não humano, um cachorro, um gato, um cavalo, um roedor, um coelho etc. Um indivíduo humano adulto é um indivíduo que obteve uma idade de pelo menos 18 anos ou pelo menos 20 anos. Um indivíduo adulto não humano é um indivíduo que atingiu a maturidade sexual. Um indivíduo humano que não é um adulto é um indivíduo pediátrico.

[083] “Administrar ao SNC do indivíduo”, conforme usado no presente documento, significa administrar em um ou mais dentre o líquido cefalorraquidiano, espaço subaracnoideo, tecido meníngeo e/ou tecido do sistema nervoso (cérebro e/ou medula espinhal) indivíduo.

[084] Conforme usado no presente documento, “tratamento” (e variações gramaticais do mesmo, como “tratar” ou “que trata”) se refere à intervenção clínica em uma tentativa de alterar o curso natural do indivíduo tratado, e pode ser realizado por profilaxia ou durante o curso de patologia clínica. Os efeitos desejáveis de tratamento incluem, porém sem limitação, prolongar a sobrevivência, prevenir a recorrência de doença, amenização de sintomas, diminuição de quaisquer consequências patológicas diretas ou indiretas da doença, impedir a metástase, diminuir a taxa de progressão de doença, melhora ou palição do estado de doença, e remissão ou prognóstico melhorado. Em determinadas modalidades, os anticorpos da matéria revelada no presente documento são usados para atrasar o desenvolvimento de uma

doença ou para desacelerar a progressão de uma doença, por exemplo, um câncer primário a SNC ou um câncer metastático a SNC (por exemplo, leptomeninges).

[085] Conforme usado no presente documento, o termo “cerca de” ou “aproximadamente” significa em uma faixa de erro aceitável para o valor particular, conforme determinado por uma pessoa de habilidade comum na técnica, o que dependerá em parte em como o valor é medido ou determinado, isto é, as limitações do sistema de medição. Por exemplo, “cerca de” pode significar dentro de 3 ou mais do que 3 desvios padrão, pela prática na técnica. Alternativamente, “cerca de” pode significar uma faixa de até 20%, preferencialmente até 10%, mais preferencialmente até 5%, e ainda mais preferencialmente até 1% de um dado valor. Alternativamente, particularmente em relação aos sistemas ou processos biológicos, o termo pode significar dentro de uma ordem de magnitude, preferencialmente dentro de 5 vezes, e mais preferencialmente dentro de 2 vezes, de um valor.

[086] Conforme descrito no presente documento, qualquer faixa de concentração, faixa de porcentagem, faixa de razão ou faixa de número inteiro deve ser entendida por incluir o valor de qualquer número inteiro na faixa declarada e, quando apropriado, frações dos mesmos (como um décimo e um centésimo de um número inteiro), a menos que indicado de outro modo.

2. ANTICORPOS ANTI-B7H3

[087] A matéria revelada no presente documento fornece usos de anticorpos anti-B7H3 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos para tratar cânceres, por exemplo, cânceres primários para o SNC ou cânceres metastáticos para o SNC (por exemplo, para o parênquima ou para as leptomeninges). Os anticorpos anti-B7H3 podem anticorpos de murganho, humanizados, quiméricos ou humanos.

[088] Em determinadas modalidades, os anticorpos anti-B7H3 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos se ligam a um polipeptídeo de B7H3. Em determinadas modalidades, o polipeptídeo de B7H3 é um polipeptídeo humano de B7H3. O polipeptídeo de B7H3 pode ter uma sequência de aminoácidos que é pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%,

cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 99%, ou cerca de 100% homóloga à SEQ ID NO: 17 (a homologia no presente documento pode ser determinada com o uso de um software padrão, tal como BLAST ou FASTA), conforme fornecido a seguir ou fragmentos dos mesmos, e/ou pode compreender até um ou até dois ou até três substituições de aminoácidos (por exemplo, substituições conservadoras). Em determinadas modalidades, o polipeptídeo de B7H3 compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o polipeptídeo de B7H3 pode ter uma sequência de aminoácidos que é uma porção consecutiva SEQ ID NO: 17 que tem pelo menos 10, pelo menos 15, pelo menos 20, pelo menos 25, pelo menos 30, pelo menos 40, pelo menos 50, pelo menos 60, pelo menos 70, pelo menos 80, pelo menos 90, pelo menos 100, pelo menos 150, pelo menos 200, pelo menos 250, pelo menos 300, pelo menos 350, pelo menos 400, pelo menos 450, pelo menos 500 e até 534 aminoácidos de comprimento. Alternativa ou adicionalmente, em várias modalidades não limitativas, o polipeptídeo de B7H3 tem uma sequência de aminoácidos de aminoácidos 1 a 534, 1 a 50, 50 a 100, 100 a 150, 150 a 200, 200 a 250, 224 a 241, 242 a 267, 241 a 267, 250 a 300, 300 a 350, ou 350 a 400, 400 a 450, 450 a 500 e 500 a 534 de SEQ ID NO: 17. Em determinadas modalidades, o polipeptídeo de B7H3 compreende aminoácidos 224 a 241 de SEQ ID NO: 17. Os aminoácidos 224 a 241 de SEQ ID NO: 17 tem a sequência de aminoácidos de NPVLQQDAHSSVTITPQR (SEQ ID NO: 15). Em determinadas modalidades, o polipeptídeo de B7H3 compreende aminoácidos 242 a 267 de SEQ ID NO: 17. Os aminoácidos 242 a 267 de SEQ ID NO: 17 têm a sequência de aminoácidos de SPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLR (SEQ ID NO: 16).

MLRRRGSPGMGVHVGAAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATL
CCSFSPPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQGN
ASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDT
VTITCSSYQGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGAN
GTYSCLVRNPVLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFS

PEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASRLR
 QRVRVADEGSFTCFVSIRDFFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDVTITCS
 SYRGYPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSC
 LVRNPVLQQDAHGSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLLVALAFVCWRKIKQS
 CEEENAGAEDQDGEGESEKSKTALQPLKHSDSKEDDGQEIA (SEQ ID NO: 17)

[089] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um anticorpo de murganho. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é o anticorpo 8H9 que é revelado nas Patentes nºs U.S. 7.737.258. 7.666.424. 8.148.154. 7.740.845. 8.414.892. 9.062.110. e 8.501.471 e na Publicação de Patente Internacional WO2008/116219, dentre os quais todos são incorporados a título de referência em sua totalidade.

[090] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a região variável de cadeia pesada CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3 (NYDIN), uma região variável de cadeia pesada CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4 (WIFPGDGSTQY), uma região variável de cadeia pesada CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5 (QTTATWFAY), uma região variável de cadeia leve CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6 (RASQSISDYLH), uma região variável de cadeia leve CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 (YASQSIS) e/ou uma região variável de cadeia leve CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8 (QNGHSFPLT). Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 compreende (a) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e/ou (b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2. SEQ ID NOS: 1 a 8 são fornecidas a seguir.

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYDINWVRQRPEQGLEWI
 GWIFPGDGSTQYNEKFKGKATLTDTSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCARQTTATW

FAYWGQGTLVTVSAAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW
 NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKVDKKIV
 PRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFV
 DDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKT
 ISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENY
 KNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
 K (SEQ ID NO: 1)

DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSSISDYLHWYQQKSHESPRLLIKY
 ASQSIGIPSRFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPLTFGAGTKLELK
 RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSW
 TDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID
 NO: 2)

NYDIN (SEQ ID NO: 3)

WIFPGDGSTQY (SEQ ID NO: 4)

QTTATWFAY (SEQ ID NO: 5)

RASQSSISDYLH (SEQ ID NO: 6)

YASQSSIS (SEQ ID NO: 7)

QNGHSFPLT (SEQ ID NO: 8)

[091] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compete de maneira cruzada pela ligação ao B7H3 com o anticorpo 8H9. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compete de maneira cruzada pela ligação ao B7H3 com um anticorpo de referência que compreende a região variável de cadeia pesada CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3 (NYDIN), uma região variável de cadeia pesada CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4 (WIFPGDGSTQY), uma região variável de cadeia pesada CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5 (QTTATWFAY), uma região variável de cadeia leve CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos

apresentada na SEQ ID NO: 6 (RASQSIDYLH), uma região variável de cadeia leve CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 (YASQSIG) e uma região variável de cadeia leve CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8 (QNGHSFPLT). Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compete de maneira cruzada pela ligação ao B7H3 com um anticorpo de referência que compreende a região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e (b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2.

[092] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao mesmo epitopo em B7H3 como o anticorpo 8H9. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao mesmo epitopo em B7H3 como um anticorpo de referência que compreende uma região variável de cadeia pesada CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3 (NYDIN), uma região variável de cadeia pesada CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4 (WIFPGDGSTQY), uma região variável de cadeia pesada CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5 (QTTATWFAY), uma região variável de cadeia leve CDR1 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6 (RASQSIDYLH), uma região variável de cadeia leve CDR2 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 (YASQSIG) e uma região variável de cadeia leve CDR3 que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8 (QNGHSFPLT). Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao mesmo epitopo em B7H3 como um anticorpo de referência que compreende (a) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e (b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2.

[093] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um fragmento variável de cadeia única (scFv). O scFv pode ser um scFv de murganho, humanizado ou humano. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um scFv de murganho. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um scFv que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9 (fornecida abaixo). Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um scFv que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 13 (fornecida abaixo). Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um scFv que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14 (fornecida abaixo).

QVKLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYDINWVRQRPEQGLEWI
GWIFPGDGSTQYNEKFKGKATLTDTSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCARQTTATW
FAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPTTLSVTPGDRVSLSCRA
SQSISDYLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIGIPSRFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDV
GVYYCQNGHSFPLTFGAGTKLELKQAA (SEQ ID NO: 9)

QVKLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYDINWVRQRPEQGLEWI
GWIFPGDGSTQYNEKFKGKATLTDTSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCARQTTATW
FAYWGQGTTVTVSSDGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPTTLSVTPGDRVSLSCRA
SQSISDYLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIGIPSRFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDV
GVYYCQNGHSFPLTFGAGTKLELKQAA (SEQ ID NO: 13)

QVKLQQSGAELVEPGASVKLSCKASGYTFTNYDINWVRQRPEQGLEWI
GWIFPGDGSTQYNEKFKGKATLTDTSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCARQTTATW
FAYWGQGTTVTVSSDGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPTTLSVTPGDQVSLSCRA
SQSISDYLHWYQQKSHESPQLLIKYASQSIGIPSRFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDV
GVYYCQNGHSFPLTFGAGTELELEQAA (SEQ ID NO: 14)

[094] A sequência de nucleotídeo que codifica a SEQ ID NO: 9 é SEQ ID NO: 10 (senso) e SEQ ID NO: 11 (complementar). SEQ ID NOs: 10 e 11 são fornecidas abaixo.

caggtaaacc tgcagcagtc tggggctgaa ctggtaaagc ctggggcttc agtgaaattg

tctgcaagg cttctggcta caccttcaca aactatgata taaactgggt gaggcagagg cctgaacagg
gacttgagt gattggatgg attttctcg gagatggtag tactcaatac aatgagaagt tcaagggcaa
ggccacactg actacagaca catcctccag cacagcctac atgcagctca gcaggctgac atctgaggac
tctgctgtct atttctgtgc aagacagact acggctacct ggtttgctta ctggggccaa gggaccacgg
tcaccgtctc ctgaggtgga ggcgggtcag gcggaggtgg ctctggcggg ggccgatcgg acatcgagct
cactcagtct ccaaccaccc tgtctgtgac tccaggagat agagtctctc tttctgcag ggccagccag
agtattagcg actactaca ctggtaccaa caaaaatcac atgagtctcc aaggcttctc atcaaatatg
cttcccaatc catctctggg atcccctcca gggtcagtgg cagtggatca gggtcagatt tcactctcag
tatcaacagt gtggaacctg aagatgttgg agtgtattac tgtcaaatg gtcacagctt tccgctcacg
ttcgggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa caggcggccg c (SEQ ID NO: 10)

gtccagtttg acgtcgtcag accccgactt gaccatttcg gacccgaag tcactttaac
aggacgttcc gaagaccgat gtggaagtgt ttgatactat attgacca ctccgtctcc ggactgttcc
ctgaactcac ctaacctacc taaaaggac ctctaccatc atgagttatg ttactcttca agttcccgtt
ccggtgtgac tgatgtctgt gtaggaggtc gtgtcggatg tacgtcagat cgtccgactg tagactcctg
agacgacaga taaagacacg ttctgtctga tgccgatgga ccaaacgaat gaccccggtt cctgggtgcc
agtggcagag gagtccacct ccgccaagtc cgctccacc gagaccgcca ccgcctagcc tgtagctcga
gtgagtcaga ggttggtggg acagacactg aggtcctcta tctcagagag aaaggacgtc ccggtcggtc
tcataatcgc tgatgaatgt gaccatggtt gtttttagtg tactcagagg ttccgaagag tagtttatac
gaagggtag gtagagacc taggggaggt ccaagtcacc gtcacctagt cccagtctaa agtgagagtc
atagttgtca caccttgac ttctacaacc tcacataatg acagttttac cagtgtcgaa aggcgagtc
aagccacgac cctgggtcga cctcgactt gtccgcccgc g (SEQ ID NO: 11)

[095] Em determinadas modalidades, a sequência de nucleotídeos que codifica um scFv que se liga a um polipeptídeo de B7H3 tem a sequência de nucleotídeos apresentada na SEQ ID NO: 12 (fornecida abaixo).

caggtaaac tgcagcagtc tggggctgaa ctggtaaagc ctggggcttc agtgaaattg
tctgcaagg cttctggcta caccttcaca aactatgata taaactgggt gaggcagagg cctgaacagg
gacttgagt gattggatgg attttctcg gagatggtag tactcaatac aatgagaagt tcaagggcaa
ggccacactg actacagaca catcctccag cacagcctac atgcagctca gcaggctgac atctgaggac
tctgctgtct atttctgtgc aagacagact acggctacct ggtttgctta ctggggccaa gggaccacgg

tcaccgtctc ctcagatgga ggcgggtcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggatcgg acatcgagct
 cactcagtct ccaaccaccc tgtctgtgac tccaggagat agagtctctc tttcctgcag ggccagccag
 agtattagcg actacttaca ctggtaccaa caaaaatcac atgagtctcc aaggcttctc atcaaatatg
 cttcccaatc catctctggg atcccctcca ggttcagtgg cagtggatca gggtcagatt tcactctcag
 tatcaacagt gtggaacctg aagatgttgg agtgtattac tgtcaaaatg gtcacagctt tccgctcacg
 ttcggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa caggcggccg c (SEQ ID NO: 12)

[096] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um anticorpo humanizado. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um anticorpo humanizado anti-B7H3 revelado na Publicação de Patente Internacional No. WO2016/033225, que é incorporada a título de referência sua totalidade. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é um anticorpo reativo a B7-H3 humanizado revelado nas Patentes nº U.S. 8.802.091 e 9.441.049, dentre as quais ambas são incorporadas a título de referência em sua totalidade.

[097] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compete de maneira cruzada pela ligação a B7H3 com um anticorpo humanizado anti-B7H3 revelado na Publicação de Patente Internacional nº WO2016/033225. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao mesmo epitopo em B7H3 como um anticorpo humanizado anti-B7H3 revelado na Publicação de Patente Internacional nº WO2016/033225.

[098] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compete de maneira cruzada pela ligação a B7H3 com um anticorpo reativo a B7-H3 humanizado revelado na Patente nº U.S. 8.802.091 e 9.441.049. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga ao mesmo epitopo no B7H3 como um anticorpo reativo a B7-H3 humanizado revelado nas Patentes nº 8.802.091 e 9.441.049.

[099] Por exemplo, e sem limitação, o anticorpos que competem de maneira podem se ligar à mesma região de epitopo, por exemplo, o mesmo epitopo, epitopo adjacente ou epitopo de sobreposição como um anticorpo de referência (por exemplo,

anticorpo 8H9, um anticorpo humanizado anti-B7H3 revelado na Publicação de Patente Internacional nº WO2016/033225 ou um anticorpo reativo a B7-H3 humanizado revelado nas Patentes nº 8.802.091 e 9.441.049).

[0100] Tais anticorpos que competem de maneira cruzada podem ser identificados com base em sua capacidade de competir de maneira cruzada com o anticorpo de referência nos ensaios padrão de ligação a B7H3. Por exemplo, análise Biacore, ensaios ELISA ou citometria de fluxo podem ser usados para demonstrar a competição cruzada com o anticorpo de referência. A capacidade de um anticorpo de teste para inibir a ligação de um anticorpo de referência a B7H3 (por exemplo, B7H3 humano) demonstra que o anticorpo de teste pode competir com o anticorpo de referência pela ligação a B7H3 e, desse modo, se liga à mesma região de epitopo no B7H3 como o anticorpo de referência. Em determinadas modalidades, o anticorpo que compete de maneira cruzada se liga ao mesmo epitopo no B7H3 (por exemplo, B7H3 humano) como o anticorpo de referência.

[0101] Em um exemplo não limitante de um ensaio de competição, antígeno imobilizado, por exemplo, um polipeptídeo de B7H3 (por exemplo, B7H3 humano), pode ser incubado em uma solução que compreende um primeiro anticorpo identificado que se liga ao antígeno e um segundo anticorpo não identificado que é testado por sua habilidade para competir com o primeiro anticorpo para se ligar ao antígeno. Em certas modalidades, o segundo anticorpo pode estar presente num sobrenadante de hibridoma. Como um controle, o antígeno imobilizado é incubado em uma solução que compreende o primeiro anticorpo identificado, mas não o segundo anticorpo não identificado. Após a incubação sob condições permissivas para a ligação do primeiro anticorpo ao antígeno, o anticorpo não ligado em excesso é removido, e a quantidade de identificação associada ao antígeno imobilizado é medida. Se a quantidade de identificação associada ao antígeno imobilizado é substancialmente reduzida, por exemplo, maior do que cerca de 50%, na amostra de teste relativa à amostra de controle, então, isso indica que o segundo anticorpo compete com o primeiro anticorpo para se ligar ao antígeno. *Consultar* Harlow e Lane

(1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* capítulo 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0102] Em determinadas modalidades, o anticorpo que compete de maneira cruzada tem uma K_d de cerca de 5×10^{-7} M ou inferior, de cerca de 1×10^{-7} M ou inferior ou cerca de 5×10^{-8} M ou inferior, cerca de 1×10^{-8} M ou inferior, cerca de 5×10^{-9} M ou inferior, cerca de 1×10^{-9} M ou inferior, cerca de 5×10^{-10} M ou inferior ou cerca de 1×10^{-10} M ou inferior a B7H3 (por exemplo, B7H3 humano).

[0103] Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 é conjugado a um isótopo radioativo para gerar produtos radiofarmacêuticos citotóxicos, também denominados de as radioimunoconjugados. Os exemplos de isótopos radioativos que podem ser conjugados a anticorpos para uso diagnóstico ou terapêutico incluem, porém sem limitação, ^{211}At , ^{14}C , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{67}Cu , ^{152}Eu , ^{67}Ga , ^3H , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{212}Pb , ^{177}Lu , ^{32}P , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{75}Se , ^{35}S , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{227}Th , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I e partículas alfa-emissoras. Os exemplos não limitativos de partículas alfa-emissoras incluem ^{209}Bi , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{210}Po , ^{211}Po , ^{212}Po , ^{214}Po , ^{215}Po , ^{216}Po , ^{218}Po , ^{211}At , ^{215}At , ^{217}At , ^{218}At , ^{218}Rn , ^{219}Rn , ^{220}Rn , ^{222}Rn , ^{226}Rn , ^{221}Fr , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{226}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{228}Th , ^{229}Th , ^{230}Th , ^{232}Th , ^{231}Pa , ^{233}U , ^{234}U , ^{235}U , ^{236}U , ^{238}U , ^{237}Np , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{244}Pu , ^{241}Am , ^{244}Cm , ^{245}Cm , ^{248}Cm , ^{249}Cf e ^{252}Cf . Em determinadas modalidades, os isótopos radioativos podem selecionados dentre $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{66}Ga , ^{76}Br , ^{86}Y , ^{82}Rb , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{13}N , ^{11}C e ^{18}F . Os métodos para preparar radioimunoconjugados são estabelecidos na técnica. Os exemplos de radioimunoconjugados estão comercialmente disponíveis, incluindo Zevalin™ (IDEC Pharmaceuticals) e Bexxar™ (Corixa Pharmaceuticals), e métodos similares podem ser usados para preparar radioimunoconjugados com o uso dos anticorpos da invenção.

[0104] Os agentes de anticorpo marcados radioativamente podem ser produzidos de acordo com tecnologias conhecidas na técnica. Por exemplo, os anticorpos monoclonais podem ser iodado por contato com sódio e/ou iodo de potássio e um agente químico oxidante, tal como hipocloreto de sódio ou um agente oxidante

enzimático, tal como lactoperoxidase. Os agentes de anticorpo fornecidos podem ser marcados com technetium-99m por um processo de troca de ligante, por exemplo, reduzindo-se pertecnato com solução estanosa, quelando o technetium em uma coluna de Sephadex e aplicando-se o anticorpo a essa coluna. Em determinadas modalidades, os agentes de anticorpo fornecidos são identificados com o uso de técnicas de marcação direta, por exemplo, incubando-se o pertecnato, um agente redutor, tal como SnCl_2 , uma solução tampão, tal como solução de ftalato de potássio de sódio e o anticorpo. Os grupos funcionais intermediários são usados muitas vezes para ligar radioisótopos que existem como íons metálicos ao anticorpo são ácido dietilenotriaminopenta-acético (DTPA) ou etilenodiamino tetra-acético (EDTA) ou ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7, 10-tetra-acético (DOTA) ou p-aminobenzil-DOTA (DOTA-Bn). Os isótopos radioativos podem ser detectados, por exemplo, por dosimetria.

[0105] O ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético (também conhecido como DOTA) é um composto orgânico com a fórmula $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H})_4$. A molécula consiste em um anel de tetraaza central de 12 membros (isto é, que contém quatro átomos de nitrogênio). DOTA é usado como um agente de complexação, especialmente para íons de lantanídeo. Os complexos dos mesmos têm aplicações médicas como agentes de contraste e tratamentos contra câncer. Há diversas formas de DOTA, cada uma tendo cinética e constantes de estabilidade diferentes. Os agentes quelantes bifuncionais podem se ligar a metais e ainda possuem um grupo funcional reativo quimicamente para ligação covalente a peptídeos.

[0106] O DOTA pode ser conjugado a anticorpos monoclonais por fixação de um dentre os quatro grupos carboxila como uma amida.

[0107] O ácido pentético ou ácido dietilenotriaminopenta-acético (DTPA) é um ácido aminopolicarboxílico que consiste em uma estrutura principal de dietilenotriamina com cinco grupos carboximetila. O DTPA tem a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$ e o nome IUPAC ácido 2-[bis[2-

[bis(carboximetil)amino]etil]amino]acético. O DTPA é um edetato e um agente quelante usado na preparação produtos radiofarmacêuticos. O DTPA pode quelar porções químicas metálicas de produtos radioimunoterapêuticos extracelulares não ligados, desse modo, agregando produtos radioimunoterapêuticos localmente em concentrações maiores e aprimorando a radiocitotoxicidade de célula tumor, ao mesmo tempo em que poupa tecidos normais dos efeitos radiocitotóxicos. Além disso, o DTPA é usado em procedimentos de radioimageamento como complexos com radioisótopos. Como um agente quelante, o DTPA se envolve ao redor de um íon ao redor de um íon de metal formando-se até oito ligações. Os metais de transição formam normalmente menos que oito ligações de coordenação, então, o DTPA ainda tem a capacidade para se ligar a outros reagentes após formar um complexo com esses metais.

[0108] Em determinadas modalidades, o número de moléculas de DOTA ou moléculas de DTPA usada para conjugação pelo agente de anticorpo é selecionado a partir do grupo que consiste em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 moléculas de DOTA ou moléculas de DTPA. Em determinadas modalidades, DOTA ou DTPA é um grupo funcional intermediário. Em determinadas modalidades, o anticorpo marcado radioativamente compreende 2 ou 3 moléculas de DOTA ou moléculas de DTPA.

[0109] As atividades específicas usadas com peptídeos de DOTA radiomarcados com ^{90}Y , ^{111}In , ^{68}Ga e ^{177}Lu são alcançáveis. Atividades específicas ainda mais altas podem ser alcançadas durante a radiomarcagem dos peptídeos de DTPA. Uma grande desvantagem de usar peptídeos de DOTA é o fato de que a incorporação do radiometal exige aquecimento e tempo, ao passo que os peptídeos de DTPA podem ser radiomarcados à temperatura ambiente. Embora uma determinada quantidade de radioatividade seja necessária para detecção de absorções de tecido-alvo por sistema de imageamento, baixas doses de massa concordantes de peptídeos de DTPA podem ser administradas.

[0110] Em determinadas modalidades, o agente de anticorpo identificado por radioatividade é um conjugado ^{177}Lu -DOTA-8H9 ou um conjugado ^{177}Lu -DTPA-8H9

ou (177)LU-CHX-A"-DTPA- 8H9.

[0111] Em determinadas modalidades, um indivíduo humano pediátrico recebe tratamento contra câncer, incluindo, porém sem limitação, um câncer primário ou metastático para o SNC, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de ¹⁷⁷Lu-DOTA-8H9, ¹⁷⁷Lu-DTPA-8H9 ou (177)LU-CHX-A"-DTPA- 8H9. Em determinadas modalidades relacionadas, o ¹⁷⁷Lu-DOTA-8H9, ¹⁷⁷Lu-DTPA-8H9 ou (177)LU-CHX-A"-DTPA- 8H9 é administrado ao SNC do indivíduo humano pediátrico.

3. MÉTODOS DE TRATAMENTO

[0112] Os anticorpos anti-B7H3 da matéria revelada no presente documento podem ser administrados para tratamentos terapêuticos a um indivíduo humano (por exemplo, um indivíduo humano adulto) que sofre de um câncer (por exemplo, um câncer primário ao SNC ou um câncer metastático para o SNC) em uma quantidade suficiente para prevenir, inibir ou reduzir a progressão do câncer. A progressão inclui, por exemplo, a proliferação, invasão, metastases e/ou recorrência do câncer.

[0113] Em determinadas modalidades, os anticorpos anti-B7H3 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos prolongam sobrevivência do indivíduo em relação a um indivíduo de controle ou população de indivíduos de controle que não recebem o dito tratamento. Em determinadas modalidades, o período de sobrevivência é estendido em pelo menos cerca de 25 por cento ou pelo menos cerca de 30 por cento ou pelo menos cerca de 50 por cento.

[0114] Em determinadas modalidades, os anticorpos anti-B7H3 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos prolongam a remissão do câncer no indivíduo em relação a um indivíduo de controle ou população de indivíduos de controle que não recebem o dito tratamento.

[0115] Em determinadas modalidades, o método inclui administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti-B7H3 ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo (ou uma composição farmacêutica do mesmo) para produzir um efeito anticâncer no indivíduo. Em determinadas modalidades, um “efeito anticâncer” significa um ou mais dentre: uma redução em massa de células

cancerosas agregada, uma redução na taxa de crescimento de célula cancerosa, uma redução na proliferação de células cancerosas, uma redução em massa tumoral, uma redução no volume do tumor, uma redução na proliferação de célula cancerosa, uma redução na taxa de crescimento do câncer ou uma redução em metástase do câncer. Em certas modalidades, o efeito anticancerígeno é uma redução no número de células de câncer. Em certas modalidades, quando o câncer é um tumor sólido, um efeito anticancerígeno pode ser uma redução em tamanho de tumor e/ou uma redução na taxa de crescimento de tumor. Em determinadas modalidades, o efeito anticâncer é uma redução de células NB no líquido cefalorraquidiano. Em certas modalidades, o efeito anticancerígeno é uma redução no fardo de célula de câncer agregada. Em certas modalidades, o efeito anticancerígeno é uma redução na taxa de proliferação de célula e/ou um aumento na taxa de morte de célula. Em certas modalidades, o efeito anticancerígeno é um prolongamento de sobrevivência. Em determinadas modalidades, o efeito anticâncer é uma prolongação no intervalo até a recidiva em relação a um indivíduo de controle ou população de indivíduos de controle que não recebem o dito tratamento.

[0116] Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode depender da severidade da doença e do estado geral do próprio sistema imunológico do indivíduo. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado a um isótopo radioativo, por exemplo, aqueles revelados no presente documento (por exemplo, ¹³¹I). Em determinadas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 1 mCi a cerca de 200 mCi, por exemplo, de cerca de 1 mCi a cerca de 10 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 200 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 160 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 120 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 100 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 70 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 50 mCi, de cerca de 50 mCi a cerca de 200 mCi, de cerca de 100 a cerca de 200 mCi, de cerca de 100 mCi a cerca de 120 mCi, de cerca de 120 mCi a cerca de 160 mCi, de cerca de 50 mCi a cerca de 100 mCi, de cerca de 40 mCi a cerca de 60 mCi, de cerca de 60 mCi a cerca de 80 mCi, ou de cerca de 80 mCi

a cerca de 100 mCi. Em determinadas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz é de cerca de 40 mCi a cerca de 60 mCi. Em determinadas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz é cerca de 10 mCi, cerca de 20 mCi, cerca de 30 mCi, cerca de 40 mCi, cerca de 50 mCi, cerca de 60 mCi, cerca de 70 mCi, cerca de 80 mCi, cerca de 90 mCi, cerca de 100 mCi, cerca de 110 mCi, cerca de 120 mCi, cerca de 130 mCi, cerca de 140 mCi, cerca de 150 mCi, cerca de 160 mCi, cerca de 170 mCi, cerca de 180 mCi, cerca de 190 mCi ou cerca de 200 mCi. Em determinadas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz é cerca de 50 mCi. Em determinadas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz não é maior que cerca de 100 mCi. Em determinadas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz não é maior que cerca de 50 mCi.

[0117] Em determinadas modalidades, o método compreende administrar um ciclo de tratamento do anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo. Em determinadas modalidades, o método compreende administrar até dois, até três, até quatro ou até cinco ciclos de tratamento do anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo. Em determinadas modalidades, o método compreende administrar dois ciclos de tratamento do anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo. Em determinadas modalidades, o método compreende administrar ciclos de tratamento adicionais (por exemplo, dois novos ciclos de tratamento) a um paciente que sofreu recidiva.

[0118] Em determinadas modalidades, um ciclo de tratamento compreende uma dose de tratamento. Em determinadas modalidades, a dose de tratamento é de cerca de 1 mCi a cerca de 100 mCi, por exemplo, de cerca de 1 mCi a cerca de 10 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 100 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 40 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 70 mCi, de cerca de 10 mCi a cerca de 50 mCi, de cerca de 50 mCi a cerca de 100 mCi, de cerca de 40 mCi a cerca de 60 mCi, de cerca de 60 mCi a cerca de 80 mCi, ou de cerca de 80 mCi a cerca de 100 mCi. Em determinadas modalidades, a dose de tratamento é de cerca de 40 mCi a cerca de 60 mCi. Em

determinadas modalidades, a dose de tratamento é de cerca de 50 mCi. Em determinadas modalidades, a dose de tratamento é administrada durante semana 1 de um ciclo de tratamento. Em determinadas modalidades, a dose de tratamento é administrada durante semana 2 de um ciclo de tratamento.

[0119] Em determinadas modalidades, um ciclo de tratamento compreende uma dose de dosimetria e uma dose de tratamento. Em determinadas modalidades, a dose de dosimetria é de cerca de 1 mCi a cerca de 10 mCi, por exemplo, de cerca de 1 mCi a cerca de 3 mCi, de cerca de 3 mCi a cerca de 5 mCi, de cerca de 5 mCi a cerca de 7 mCi, ou de cerca de 7 mCi a cerca de 10 mCi). Em determinadas modalidades, a dose de dosimetria é de cerca de 1 mCi, cerca de 2 mCi, cerca de 3 mCi, cerca de 4 mCi, cerca de 5 mCi, cerca de 6 mCi, cerca de 7 mCi, cerca de 8 mCi, cerca de 9 mCi ou cerca de 10 mCi. Em determinadas modalidades, a dose de dosimetria é cerca de 2 mCi. Em determinadas modalidades, a dose de dosimetria é administrada antes da dose de tratamento. Em determinadas modalidades, a dose de dosimetria é administrada durante a semana 1 de um ciclo de tratamento.

[0120] Em determinadas modalidades, um ciclo de tratamento compreende adicionalmente um período de observação. Em determinadas modalidades, o período de observação dura por cerca de 2 Semanas e segue a dose de tratamento. Em determinadas modalidades, um ciclo de tratamento compreende adicionalmente pós-tratamento ou avaliações. Em determinadas modalidades, as avaliações pós-tratamento duram por cerca de 1 semana e segue o período de observação.

[0121] Em determinadas modalidades, o tratamento é administrado após o indivíduo ter sido tratado com um ou mais outros tratamentos contra câncer. Em determinadas modalidades, o tratamento acima é administrado simultânea ou sequencialmente ao mesmo tempo em que o indivíduo é tratado com uma ou mais tratamentos contra câncer. Os exemplos de outros tratamentos contra câncer incluem, porém sem limitação, cirurgia, quimioterapia, inibidores de checkpoint e radiação.

[0122] Em determinadas modalidades, um segundo ciclo de tratamento é administrado ao indivíduo caso o indivíduo não tenha exibido qualquer progressão

objetiva da doença (por exemplo, conforme determinado pelo exame neurológico ou radiográfico) após a dose de tratamento no primeiro ciclo de tratamento (por exemplo, cerca de 4 semanas após a dose de tratamento no primeiro ciclo de tratamento) e não sofreu qualquer evento adverso de Grau 3 ou 4 (por exemplo, conforme definido pelo National Cancer Institute (NCI)). Um evento adverso de Grau 3 é definido geralmente como “evento adverso grave e indesejável (sintomas significativos que exigem hospitalização ou intervenção invasiva; transfusão; procedimento intervencional radiológico eletivo; endoscopia ou operação terapêutica)”. Um evento adverso de grau 4 é definido geralmente como “Evento adverso fatal ou incapacitante (complicado por complicações cardiovasculares ou metabólicas agudas fatais, tais como falha circulatória, hemorragia, sepse. As consequências fisiológicas fatais; precisam de tratamento intensivo ou procedimento invasivo emergente; procedimento radiológico intervencional emergente, endoscopia terapêutica ou operação)”. Febre controlável, dor de cabeça, náusea e vômito não são eventos adversos de Grau 3 ou 4 inesperados.

[0123] Em determinadas modalidades, o indivíduo recebe até cerca de 0,5 mg, até cerca de 1 mg, até cerca de 2 mg, até cerca de 3 mg, até cerca de 4 mg, até cerca de 5 mg, até cerca de 6 mg, até cerca de 7 mg, até cerca de 8 mg, até cerca de 9 mg, até cerca de 10 mg, até cerca de 15 mg, ou até cerca de 20 mg, do anticorpo anti-B7H3 por ciclo de tratamento. Em determinadas modalidades, o indivíduo recebe pelo menos cerca de 0,5 mg, pelo menos cerca de 1 mg, pelo menos cerca de 2 mg, pelo menos cerca de 3 mg, pelo menos cerca de 4 mg, ou pelo menos cerca de 5 mg, do anticorpo anti-B7H3 por ciclo de tratamento.

[0124] Em determinadas modalidades, um ciclo de tratamento dura cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 4 semanas, cerca de 5 semanas, cerca de 6 semanas, cerca de 7 semanas, cerca de 8 semanas, cerca de 9 semanas, ou cerca de 10 semanas. Em determinadas modalidades, um ciclo de tratamento dura cerca de 5 semanas.

[0125] Em determinadas modalidades, um volume de líquido cefalorraquidiano

igual ao volume do anticorpo anti-B7H3 a ser injetado é removido antes da administração do anticorpo anti-B7H3. Em determinadas modalidades, a taxa de injeção não excede 1 ml/min durante administração do anticorpo anti-B7H3.

[0126] Os agendamentos de dosagem também variam com o estado da doença e situação do indivíduo e variará tipicamente de uma única dosagem de bolo ou infusão contínua até múltiplas administrações por dia ou conforme indicado pelo médico envolvido e a afecção do indivíduo.

[0127] A identificação de afecções médicas tratáveis pelos anticorpos anti-B7H3 pode ser praticada por uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, os indivíduos humanos que sofrem de cânceres de SNC primários ou cânceres metastáticos para o SNC são adequados para administração de um anticorpo anti-B7H3. Um clínico versado na técnica pode determinar prontamente, por exemplo, pelo uso de testes clínicos, exame físico e histórico médico/familiar, se um indivíduo for um candidato para tal tratamento. Em determinadas modalidades, o câncer é metastático para as leptomeninges. Em determinadas modalidades, o câncer é um tumor sólido.

[0128] Os exemplos não limitantes de cânceres de SNC primários que pode ser tratados com um anticorpo anti-B7H3 incluem pineoblastoma, ependinoma, meduloblastoma, cordoma, astrocitoma, glioblastoma, tumor teratoide rabdoide atípico (ATRT), tumor embrionário com rosetas em multicamadas (ETMR) e carcinoma de plexo coroide. Em determinadas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em pineoblastoma, ependinoma, meduloblastoma, cordoma, astrocitoma e glioblastoma. Em determinadas modalidades, o câncer é um tumor sólido, por exemplo, um pineoblastoma, ependinoma, meduloblastoma, astrocitoma, glioblastoma ou cordoma.

[0129] Os exemplos não limitativos de cânceres metastáticos para o SNC (por exemplo, metastático para as leptomeninges) que podem ser tratados com um anticorpo anti-B7H3 incluem sarcoma, retinoblastoma, melanoma, câncer de ovário, rabdomiosarcoma, câncer de mama e câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula pequena (SCLC) e câncer de pulmão de célula não pequena

(NSCLC)). Em determinadas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em melanoma, câncer de ovário, rabdomiosarcoma, câncer de mama e câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de célula pequena (SCLC) e câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC)). Em determinadas modalidades, o câncer é melanoma. Em determinadas modalidades, o câncer é câncer de ovário.

[0130] Em determinadas modalidades, o câncer que pode ser tratado pelo anticorpo anti-B7H3 é um câncer que é reativo a 8H9. Os cânceres reativos a 8H9 são revelados na Publicação de Patente nº U.S. 2002/0102264 que é incorporada a título de referência em sua totalidade. Os cânceres reativos a 8H9 incluem, porém sem limitação, cânceres de linhagem variável: neuroectodérmico, mesenquimal e epitelial.

[0131] Qualquer método ou rota adequados podem ser usados para administrar o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo no SNC. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado por via intratecal. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-B7H3 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado por meio de um dispositivo intraventricular. Em determinadas modalidades, o dispositivo intraventricular é um cateter intraventricular. Em determinadas modalidades, o dispositivo intraventricular é um reservatório intraventricular, por exemplo, porém sem limitação, um reservatório Ommaya. Em determinadas modalidades, a administração pode ser feita por punção lombar ou por via intraparenquimática.

[0132] Os anticorpos anti-B7H3 podem ser administrados na forma de uma composição que compreende adicionalmente um carreador farmacologicamente aceitável. Os carreadores farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, por exemplo, um ou mais dentre água, solução salina, solução salina tamponada por fosfato, dextrose, glicerol, etanol e semelhantes, assim como combinações dos mesmos. Os carreadores farmacologicamente aceitáveis podem compreender adicionalmente quantidades menores de substâncias auxiliares, como agentes umectantes ou emulsificantes, conservantes ou tampões, os quais intensificam a vida

útil ou eficácia das proteínas de ligação. As composições da injeção podem, conforme bem conhecido na técnica, ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, sustentada ou atrasada do ingrediente ativo após a administração ao mamífero.

[0133] Em determinadas modalidades, os indivíduos são administrados com uma modalidade terapêutica adicional. Os exemplos não limitativos de modalidades terapêuticas incluem agentes quimioterápicos, agentes inibidores de checkpoint e terapia de radiação. Em determinadas modalidades, a modalidade terapêutica é um anticorpo monoclonal 3F8 (MoAb 3F8), um fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) ou uma combinação os mesmos. Um ou mais terapêuticos adicionais podem ser administrados no SNC e/ou sistemicamente, ou concomitante ou sequencialmente com os anticorpos direcionados ao B7H3 ou fragmentos de ligação a antígeno descritos no presente documento.

EXEMPLOS

[0134] A matéria revelada no presente documento será mais bem entendida com referência aos Exemplos anexos, que é fornecido como exemplificativo da matéria revelada no presente documento e por meio de limitação.

EXEMPLO 1: MÉTODOS PARA TRATAR NEUROBLASTOMA METASTÁTICO AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL OM O USO DE ¹³¹I-8H9.

ANTECEDENTES

[0135] O neuroblastoma metastático ao sistema nervoso central (SNC NB) é difícil de tratar e quase sempre fatal (tempo de vida em média <6 meses, <10% sobrevivem em 36 meses). A radioimunoterapia comportamental intraventricular (cRIT) com o anticorpo monoclonal com iodo radioativo ¹³¹I-8H9 oferece uma estratégia terapêutica para erradicar células NB no líquido cefalorraquidiano.

[0136] O estudo clínico foi conduzido para demonstrar a eficácia clínica de ¹³¹I-8H9 cRIT a fim de prolongar a sobrevivência de indivíduos com SNC NB.

PROJETO DE ESTUDO E PROTOCOLO DE TRATAMENTO

[0137] Indivíduos elegíveis em Sloan Kettering Cancer Center (MSK) tiveram confirmação radiográfica ou patológica de SNC NB. Os indivíduos matriculados foram

submetidos ou a (1) MSK regime de salvamento do SNC à base de temozolamida/irinotecano que incorpora ^{131}I -8H9 cRIT mais imunoterapia sistêmica ou (2) terapias de não regime com ^{131}I -8H9 cRIT. Os dados são apresentados como sobrevivência geral após diagnóstico da metástase do SNC.

[0138] Um ciclo de tratamento com ^{131}I -8H9 foi de acordo com o seguinte:

Semana 1 ^{131}I -8H9 (dose de dosimetria: dose de teste de imageamento de 2 mCi)

Semana 2 ^{131}I -8H9 (dose de tratamento)

Semanas 3 e 4: período de observação

Semana 5 MRI repetida da cabeça e da coluna, citologia de líquido cefalorraquidiano

[0139] Os indivíduos receberam até dois ciclos de terapia com ^{131}I -8H9. A fim de medir a toxicidade cumulativa e farmacocinética e avaliar a resposta imunológica do sistema a ^{131}I -8H9 (por exemplo, anticorpos anticamundongo humanos), os indivíduos sem progressão objetiva da doença (conforme determinado por exame neurológico ou radiográfico) 4 Semanas após a última injeção intraventricular e sem toxicidade inesperada de Grau 3 ou 4 (febre ou dor de cabeça controlável, náusea, vômito não incluídos) foram elegíveis para uma segunda injeção nas mesmas doses administradas durante o primeiro curso. Os indivíduos foram submetidos ao mesmo plano de tratamento e avaliações pós-tratamento após a segunda injeção do tratamento.

RESULTADOS

[0140] De 105 indivíduos com SNC NB admitidos ao MSK desde a iniciação do protocolo, 80 foram tratados com ^{131}I -8H9 cRIT, incluindo 57 que concluíram o regime de salvamento completo do SNC. A idade em média dos 80 indivíduos que foram tratados com ^{131}I -8H9 cRIT foi 4,39 anos.

[0141] A dose inicial do estudo foi 10 mCi ^{131}I -8H9 por ciclo para cada indivíduo e os níveis de dose estavam na faixa de ^{131}I -8H9 a 80 mCi. Oitenta indivíduos especificamente com neuroblastoma SNC/LM metástase receberam doses de 10 mCi

a 70 mCi. A atividade específica teve em média aproximadamente 5 mCi/mg ^{131}I -8H9 na faixa de dose 10- a 50 mCi, e aproximadamente 50 mCi/mg ^{131}I -8H9 para a faixa de dose de 50- a 100 mCi. Os indivíduos com idade 3 anos ou menos tiveram um ajuste em sua dose.

[0142] Dos 19 indivíduos com cânceres, o tratamento com ^{131}I -8H9 produziu pelo menos uma resposta parcial em 7 (36%) indivíduos. Na análise, 45 (56%) dos indivíduos tratados com ^{131}I -8H9 ainda estavam vivos 4,8 a 152 meses (58 meses em média) após a metástase do SNC, incluindo 36 (45%) que sobreviveram por pelo menos 36 meses e 23 (29%) que sobreviveram pelo menos 60 meses. Em comparação, uma população histórica de 19 indivíduos tratados com SNC NB no MSK, antes de o cRIT se tornar um cuidado padrão na instituição (1989 a 2003), sobreviveu entre 2 dias e 44 meses (5,5 meses em média) após a metástase do SNC, incluindo 2 (11%) que sobreviveram por pelo menos 36 meses e nenhum sobreviveu além de 44 meses. A análise de subgrupo de indivíduos tratados com ^{131}I -8H9 identificou idade no diagnóstico NB inicial (<18 meses) e localização de doença recidivada (isolada para o SNC) como fatores que se correlacionaram positivamente com sobrevivência; a amplificação do oncogene MYCN, período de tempo da matrícula no estudo tampouco irradiação cranioespinhal complementar foram fatores que se associaram à sobrevivência nesses indivíduos.

CONCLUSÕES

[0143] 76% dos indivíduos com SNC NB tratados no MSK receberam ^{131}I -8H9 cRIT e aproximadamente metade concluiu um regime de salvamento agressivo do SNC com ^{131}I -8H9 cRIT. Apesar do envolvimento avançado do SNC, incluindo múltiplas massas parenquimatosas com ou sem doença leptomenígea em 42% de indivíduos, mais de 50% dos indivíduos tratados com ^{131}I -8H9 cRIT ainda estão vivos e quase 50% sobreviveram por pelo menos 36 meses. O ^{131}I -8H9 cRIT representa um avanço significativo no tratamento do SNC NB, uma doença quase sempre fatal para a qual atualmente não há terapia padrão satisfatória.

EXEMPLO 2: RADIOIMUNOTERAPIA INTRATECAL COM O USO DE

¹³¹I-8H9 PARA NEOPLASMOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL/LEPTOMENÍGEOS (SNC/LM) EM INDIVÍDUOS ADULTOS.

[0144] Trinta indivíduos adultos com mais de 18 anos de idade que com neoplasmos SNC/LM foram tratados com ¹³¹I-8H9 usando cRIT. A idade em média desses trinta indivíduos adultos foi de 35,1 anos em uma faixa de 19,4 a 53,5 anos. O diagnóstico dos treze indivíduos adultos tratados incluiu tumores primários do SNC (pineoblastoma N=1, ependimoma N=2, meduloblastoma N=3, cordoma N=1) e tumores metastáticos ao SNC (melanoma N=3, rabdomiosarcoma N=2 e câncer de ovário N=1).

[0145] Dois dos 13 indivíduos foram removidos do estudo após o tratamento de dose de dosimetria, para doença progressiva e preocupações de aderência. Os outros 11 indivíduos adultos foram tratados com ¹³¹I-8H9 cRIT de acordo com o protocolo revelado no Exemplo 1, com doses de tratamento entre 10 mCi e 80 mCi. Cinco dos 11 indivíduos receberam uma segunda dose de tratamento submetendo-se a um segundo ciclo de terapia com ¹³¹I-8H9. De modo geral, a dose em média recebida pelos 11 indivíduos foram cerca de 50 mCi, e a dose total foi em média de cerca de 10 a cerca de 160 mCi.

[0146] As revisões de MRIs após a primeira dose de tratamento mostram condições radiográficas em 2 indivíduos (ambos com rabdomiosarcoma metastático); doença estável em três indivíduos; doenças progressivas em cinco indivíduos; e um paciente não portava doença na entrada protocolo. O tempo de sobrevivência em média seguindo o tratamento ¹³¹I-8H9 cRIT foi mais que um ano. Dentre os 11 indivíduos adultos que recebem o tratamento ¹³¹I-8H9 cRIT, um indivíduo permaneceu vivo por 92 meses, um por 17 meses e dois por cerca de 6 meses, após a primeira injeção de ¹³¹I-8H9.

[0147] Embora a matéria revelada no presente documento tenha sido descrita detalhadamente a título de ilustração e exemplo a fim de melhorar o entendimento, as descrições e os exemplos não devem ser interpretados como limitantes do escopo da matéria revelada no presente documento. As revelações de toda a patente e literatura

científica citadas no presente documento são expressamente incorporadas em sua totalidade a título de referência.

**EXEMPLO 3: RADIOIMUNOTERAPIA COM 131I-8H9
INTRAVENTRICULAR EM PACIENTES COM B7-H3 QUE EXPRESSA
MALIGNIDADES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UM ESTUDO DA FASE 1/2
INTRODUÇÃO**

[0148] Muitos tumores têm uma predileção conhecida para o desenvolvimento das metastases do sistema nervoso central (SNC). A cura permanece um desafio intimidador, o prognóstico permanece obscuro apesar da terapia agressiva (1, 2). A penetração no cérebro e deposição de anticorpos monoclonais tumor-específicos radiomarcados após a entrega intensificada por convecção ou administração intraventricular comportamental (cRIT) pode superar os obstáculos da barreira hematoencefálica e aprimorar a detecção e o tratamento.(3-10) Um estudo clínico de fase 1 no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) demonstrou a viabilidade do cRIT com o uso do mAb 3F8 de murganho anti-GD2 identificado com iodo-131.(11)

[0149] 8H9 é um mAb de camundongo específico para B7-H3, uma glicoproteína imunomoduladora de superfície que é distribuída nas membranas celulares de muitos tumores em crianças e em adultos.(12) Quando radiomarcados com iodo-124, o 8H9 pode ser usado para avaliar localização de fármaco e doseimetria com tomografia de emissão de pósitron (PET). Quando radiomarcado com iodo-131, o 8H9 pode entregar doses terapêuticas de radiação e suprime tumores em camundongos.(13) O iodo-131 emite radiação beta que penetra até 3 mm, fazendo com que os danos ao DNA e morte celular de células tumores unidas e vizinhas e vasculatura de tumor. cRIT

[0150] A fim de aprimorar o prognóstico obscuro de tumores primários e metastáticos do sistema nervoso central (SNC), a radioimunoterapia comportamental (cRIT) foi administrada com 8H9 identificado com ^{124}I - e ^{131}I intraventricular que tem B7-H3 como alvo em um estudo clínico de fase 1/2.

[0151] A fim de aprimorar o prognóstico obscuro de tumores primários e metastáticos do sistema nervoso central (SNC), a radioimunoterapia comportamental

(cRIT) foi administrada com 8H9 identificado com ^{124}I - e ^{131}I intraventricular que tem B7-H3 como alvo em um estudo clínico de fase 1/2.

PACIENTES E MÉTODOS

[0152] Em suma, os critérios de elegibilidade incluíram um tumor primário ou metastático do SNC reativo com B7-H3, fluxo do líquido cefalorraquidiano (CSF) adequado, toxicidade no órgão grande de grau <3 , plaquetas $>50.000/\mu\text{l}$ e ANC $>1.000/\mu\text{l}$. Os pacientes receberam 2 mCi intraventricular de ^{124}I - ou ^{131}I -8H9 para imageamento e 10 a 80 mCi de ^{131}I -8H9 para tratamento. A dosimetria se baseou em CSF em série e nas amostras de sangue e cintilografia por 48 horas. O imageamento por ressonância magnética de acompanhamento foi realizado em semana 5. As injeções foram repetidas na ausência de toxicidade de grau 3 ou 4 ou doença progressiva. Foram observadas resposta tumoral e sobrevivência geral (OS).

[0153] Os pacientes com tumores primários ou metastáticos recorrentes do SNC foram matriculados (2004 a 2017) em um cRIT de ^{131}I -8H9 de teste de protocolo do MSK (clinicalstudys.gov NCT00089245). O 8H9 foi purificado e radiomarcado no MSK com o uso da técnica de iodogênio.(14) A atividade específica teve em média ~ 5 mCi/mg ^{131}I -8H9 na faixa de dose 2 a 40 mCi e ~ 50 mCi/mg de ^{131}I -8H9 para doses terapêuticas ≥ 50 mCi.

[0154] O consentimento informado foi obtido dos pacientes ou responsáveis. Os critérios de elegibilidade incluíram reatividade do tumor ao B7-H3 por imunoistoquímica, estado neurológico estável, sem hidrocefalia obstrutiva ou sintomática, contagem absoluta de neutrófilos $>1.000/\mu\text{l}$, contagem de plaquetas $>50.000/\mu\text{l}$, bilirubina de soro $<3,0$ mg/dl e creatinina sérica <2 mg/dl. A irradiação ou quimioterapia focal ou cranioespinhal (CSI) foi permitida, porém sem <3 semanas antes da inscrição. A posição do dispositivo de acesso intraventricular permanente (por exemplo, cateter Ommaya), patência e fluxo de CSF foram avaliados por estudos com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) e Índio-111.

AValiação CLÍNICA E DA DOENÇA

[0155] A avaliação de pré-tratamento e pós-tratamento incluiu uma história

detalhada, exame físico, contagem sanguínea completa (CBC), perfil abrangente, testes de função da tireoide e CSF para o total de proteínas, glicose, contagem de células, citologia. Todos os pacientes tiveram estudos de imageamento por ressonância magnética de linha de base (MRI) do cérebro e medula espinhal com e sem gadolínio dentro de 3 semanas antes e 1 mês após cRIT. Para pacientes de neuroblastoma, estadiamento foi realizado de acordo com o Sistema de Estadiamento Internacional para Neuroblastoma.(15, 16) O neuroblastoma de SNC foi definido como doença leptomenígea ou depósitos metastáticos no parênquima ou dura-máter do SNC salvo metástases no crânio; a avaliação da doença para pacientes com neuroblastoma também incluiu ^{123}I -meta-iodobenzilguanidina (MIBG), tomografia computadorizada (CT) do sítio primário e aspirações e biópsias de medulas ósseas. Após a conclusão de cRIT ^{131}I -8H9, o estado da doença foi avaliado por MRI do cérebro e da medula óssea e citologia de CSF aproximadamente a cada 3 meses, e incluindo varredura por CT do sítio primário, varredura de MIBG, avaliações de medula óssea para pacientes com neuroblastoma.

ESTIMATIVAS DE DOSIMETRIA

[0156] Os pacientes receberam uma dose de imagem de 2 mCi ^{124}I -8H9 ou ^{131}I -8H9, seguido por CSF e amostra de sangue e varreduras de 3 PET ou SPECT, respectivamente, em 48 horas para avaliar dosimetria antes da dosagem terapêutica. Foram determinadas a distribuição e concentrações de atividade da radioatividade no eixo cranioespinhal e as doses de radiação até as placas da doença e que circundam os tecidos normais. A exposição à radiação de ^{131}I -8H9 de CSF, ventrículos, medula espinhal, cérebro e sangue normais se baseou na suposição da absorção local completa da radiação beta de ^{131}I . As alíquotas medidas foram contadas para estimar as concentrações de atividade dependentes do tempo. Os respectivos dados de tempo-atividade foram ajustados a funções exponenciais e integrados para gerar a área decaída sob as curvas (AUCs), representando concentrações de atividade cumulativa no sangue e CSF conforme descrito anteriormente.(11)

TERAPIA COM ^{131}I -8H9

[0157] A fim de minimizar a absorção da tiroide e prevenir uma reação possível da meninge, os pacientes foram pré-medicados com gotas de SSKI oral, citomel e acetaminofeno antes das injeções. Dexametasona foi administrada a 1 mg duas vezes ao dia em 6 doses (0,5 mg para pacientes com menos de 20 kg) começando nas noites antes das injeções.

[0158] A dose inicial dessa foi mCi, foi escolhida como 10 mCi ^{131}I -8H9 com base em estudos pré-clínicos, e um estudo de fase 2 de injeções semanais de ^{131}I -3F8 a 10 mCi (até um total de 40 mCi) pode ser administrada com segurança. (24) Os pacientes receberam uma dose única de 10 a 80 mCi de ^{131}I -8H9, 5 mCi/mg para níveis de dose 1 a 4; 50 mCi/mg para níveis de dose 5 a 8. Os incrementos de dose foram 10 mCi a cada 3 a 6 pacientes. Antecipar a mielossupressão nessa população intensamente pré-tratada para doses ≥ 50 mCi, desde 2009, uma dose inalterada de terapia de 50 mCi de ^{131}I -8H9 foi administrada em uma coorte de expansão. A toxicidade foi definida pelos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE), Versão 3.0, observada nas 5 semanas após o primeiro ciclo. Caso o grau ≥ 3 de toxicidade tenha ocorrido em ≥ 1 dentre 3 pacientes em m determinado nível de dose, mais 3 pacientes foram acumulados nível de dose. A toxicidade de limitação de dose (DLT) foi definida como grau ≥ 3 de toxicidade que ocorre em 2 ou mais dentre os 6 pacientes em um nível, no qual a dose máxima tolerada (MTD) foi determinada como um nível de dose abaixo do DLT. A mielossupressão devido à doença ou terapia anterior foi avaliada, porém não incluída na avaliação de MTD.

[0159] Os ajustes de dose com base em idade e volume de CSF correspondente, uma prática normal com produtos terapêuticos administrados por via intratecal, foram feitos conforme o seguinte: pacientes com ≤ 12 meses de idade receberam uma redução de dose de 50%; pacientes com 13 a 36 meses de idade receberam uma redução de 33%; pacientes com >36 meses receberam a dose completa.

AValiação Radiográfica de Doença do SNC

[0160] Não foi necessário que os pacientes tivessem doença mensurável na época do início do estudo. A maioria dos pacientes careceu de doença avaliável por

radiografia, tendo completado recentemente terapia de salvamento por radiação, cirurgia e/ou quimioterapia. As imagens radiográficas foram revisas por um neurorradiologista diagnóstico certificado pela ordem do MSK. Visto que a Avaliação de Resposta Recente na iniciativa de Metástase Cerebral de Neuro-oncologia (RANO-BM) não foi implantada no início do estudo, as avaliações de aprimoramento radiográfico foram calculadas conforme o tempo para primeira evidência do aprimoramento radiográfico (diminuição no tamanho de doença de parênquima mensurável ou aprimoramento na melhora de pacientes com doença leptomenígea) a partir do tratamento inicial com ^{131}I -8H9 ²³. Gráficos em barra foram gerados para pacientes com doença avaliável para exibir o período (em semanas) para primeira evidência de aprimoramento radiográfico, a extensão do envolvimento do paciente no estudo ou no acompanhamento e estado de sobrevivência. A durabilidade de resposta foi avaliada calculando-se o tempo para a última avaliação radiográfica da doença de SNC a partir do tratamento ^{131}I -8H9 inicial.

AVALIAÇÕES ESTATÍSTICAS

[0161] Os pacientes foram tratados na coorte de expansão com base na hipótese, e os dados de piloto de que a incorporação de ^{131}I -8H9 cRIT resulta na sobrevivência aprimorada (25). A os dados de sobrevivência foram calculados a partir do momento do diagnóstico de recorrência do SNC. Os gráficos de Kaplan-Meier foram gerados para avaliar a sobrevivência geral, sobrevivência em média e 95% de intervalos de confiança (SAS, Cary, NC). Os gráficos de Kaplan-Meier foram gerados em subgrupos de interesse a fim de avaliar a influência de fatores específicos na sobrevivência geral, incluindo diagnóstico histológico, idade, número de recidivas anteriores e estado da doença no início do estudo. Uma análise de Mantel-Cox foi realizada para avaliar a significância prognóstica de: número de injeções recebidas, total de mCi do ^{131}I -8H9 entregues e total da dose de ^{131}I -8H9 entregue ao CSF.

PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS HISTORICAMENTE COM METASTASES DE NEUROBLASTOMA NO SNC

[0162] Dezenove pacientes com neuroblastoma no SNC foram tratados no MSK

antes da iniciação do protocolo de tratamento da cRIT com ^{131}I -8H9. Esse grupo e os relatos de sobrevivência na literatura foram usados como grupos comparadores na análise de sobrevivência para pacientes com neuroblastoma tratados com ^{131}I -8H9.

RESULTADOS:

DEMOGRAFIA E DOSAGEM DE PACIENTES TRATADOS COM CRIT COM ^{131}I -8H9

[0163] 134 pacientes foram tratados com 412 injeções de ^{124}I -8H9 de e ^{131}I -8H9 da cRIT. A idade em média na primeira injeção de cRIT foi 8,5 anos (faixa 1,2 a 53,5 anos). Os diagnósticos incluíram neuroblastoma metastático no SNC (n=93), sarcoma (n=6), melanoma (n=4), carcinoma de ovário (n=1) e malignidades recorrentes primárias no SNC incluindo meduloblastoma/PNET (n=15), ependinoma (n=9), tumor embrionário com rosetas em multicamadas (n=2), tumor rabdoide (n=1), cordoma (n=1) e carcinoma de plexo coroide (n=2) (Tabela 1). Dois pacientes foram removidos antes de uma dose de uma terapia ser fornecida devido à doença progressiva (neuroblastoma, N=1) e à não aderência (ependinoma, N=1). 37 pacientes foram tratados na fase de intensificação da dose 10 a 80 mCi de ^{131}I -8H9 (10 mCi n=7, 20 mCi n=3, 30 mCi n=6, 40 mCi n=3, 50 mCi n=3, 60 mCi n=4, 70 mCi n=6, 80 mCi n=5). Os 95 pacientes restantes foram tratados no nível de dose inalterada de coorte expandida de 50 mCi de ^{131}I -8H9.

PERFIL DE EVENTO ADVERSO

[0164] Os pacientes foram tratados todos os dias acordados ao pé do leito com assistência direta da equipe Pediátrica, de Medicina Nuclear e de Proteção contra Radiação no ambiente de paciente ambulatorio. Houve dor de cabeça transitória de grau 1 ou 2 rara, febre, vômito (autolimitada, manipulável com acetaminofeno, antieméticos). O evento adverso mais comum foi a mielossupressão de Grau 3 ou 4 em pacientes com radiação cranioespinhal anterior, reserva insatisfatória na medula óssea (<100K plaquetas no início do estudo (Tabela 2) e primariamente observada em pacientes que receberam >50 mCi ^{131}I -8H9. A mielossupressão foi antecipada nessa população de paciente pré-tratada intensamente e, então, foi observada, porém

excluída, como uma toxicidade de limitação de dose. Dentre 132 pacientes, 73 (59%) receberam 4 injeções, conforme planejado (2 doses de dosimetria e 2 doses de terapia completa). Os pacientes não receberam o ciclo nº 2 devido à doença progressiva (n=29), mielossupressão prolongada (n=20), meningite química aguda (n=3), desenvolvimento de coletas subduraes com fluxo de CSF alterado (n=2), mielodisplasia (n=2) e autorremoção (n=1). Não foi observada meningite química em qualquer paciente no ciclo nº 1, porém foi observada no retratamento após a terceira injeção em 3 pacientes, manifestada por dor de cabeça aguda, febre, vômito e pleocitose de CSF estéril; todos foram eventos autolimitantes tratados com cuidado de apoio e com solução em diversos dias. Nenhuma DLT mielossupressivas foi atingida (Tabela 2).

ANÁLISE DE DOSIMETRIA

[0165] Oitenta e nove pacientes tiveram a dosimetria medida por amostragem de CSF e SPECT de ^{131}I -8H9; 45 tiveram a dosimetria medida por PET de ^{124}I -8H9. A mudança no isótopo e nas varreduras nuclear se basearam tanto na disponibilidade de isótopo quanto nas limitações orçamentárias, em que PET de ^{124}I -8H9 são significativamente mais custosos. Uma janela terapêutica favorável foi observada por CSF e amostras de sangue para ambas as metodologias. A variabilidade entre pacientes para dose total absorvida em relação à dose total absorvida ao CSF pelas amostras de CSF foi observada; a dose absorvida média de CSF para a coorte inteira foi 104,9 cGy/mCi em comparação àquela no sangue 2,6 cGy/mCi. A dose de CSF absorvida total média foi 3.368,8 cGy (faixa 677 a 13.143 cGy) por amostragem de CSF. A depuração média de CSF foi de 6,7 horas. O ^{131}I -8H9 de dose de terapia total média recebido para os pacientes com neuroblastoma foi 67,2 mCi (19,6 a 104,9 a mCi). 65 pacientes avaliados para a dose de CSF total entregue receberam uma dose de CSF total >2.100 cGy, incluindo 24 que receberam apenas 1 dose de terapia. De modo geral, as imagens que determinam a região de interesse de maior qualidade seguindo PET de ^{124}I -8H9 em comparação a SPECT de ^{131}I -8H9 e exibiu menos variabilidade interpaciente quando em comparação à amostra de CSF.

ANÁLISE DE SUBGRUPO DE NEUROBLASTOMA

[0166] 93 pacientes com neuroblastoma metastático no SNC receberam 188 injeções de traçadores e de terapia, (16 braço de aumento de dose; 77 expandiram a coorte); 46 pacientes (50%) receberam uma única terapia de injeção; 47 pacientes (50%) receberam 2 injeções de terapia. No momento da recidiva de neuroblastoma no SNC, os pacientes foram submetidos à biópsia ou cirurgia de citorredução, quando viável, seguido por terapia de radiação e quimioterapia. Um gráfico Kaplan-Meier de sobrevivência geral para pacientes tratados com ^{131}I -8H9 em comparação aos pacientes com neuroblastoma pre-cRIT SNC MSK é fornecido na Figura 1. Os pacientes foram analisados em 2 grupos: Os pacientes do Grupo 1 se submeteram a terapia direcionada e sistêmica completa de ao SNC incluindo terapia por radiação, temozolamida/irinotecan, ^{131}I -8H9 de cRIT, mais imunoterapia sistêmica com o uso de MoAb 3F8 intravenoso e GMCSF conforme descrito anteriormente (13). Os pacientes do Grupo 2 foram tratados com todas as outras terapias e ^{131}I -8H9 de cRIT (Figura 2).

[0167] Dentre os 93 pacientes tratados com cRIT com ^{131}I -8H9, 42 (53%) permaneceram vivos a partir do momento da metástase do SNC até a data de corte dos dados (faixa: 4,8 a 152,4 meses). Dentre os 93 pacientes, 98% sobreviveram pelo menos 6 meses, 88% sobreviveram pelo menos 12 meses, 71% sobreviveram pelo menos 36 meses e 51% sobreviveram além de 60 meses. A sobrevivência média de pacientes tratada com cRIT com ^{131}I -8H9 foi 31,8 (3,8 a 170,1) meses (95% de limite inferior de intervalo de confiança [CI]: 35,2 meses). Em comparação, dentre os 19 pacientes pré-cRIT no MSK, 6 (32%) sobreviveram pelo menos 6 meses, 4 (21%) sobreviveram pelo menos 12 meses, 2 (11%) sobreviveram mais de 36 meses e nenhum sobreviveu 60 meses. A sobrevivência geral da coorte de controle de MSK estava em uma faixa de 2 dias a 44,1 meses, com uma sobrevivência média estimada de 5,5 meses (95% de CI: 1,1 a 8,7 meses).

[0168] Dezoito dentre os 93 pacientes (47%) morreram de causas relacionadas a uma recorrência da doença no SNC - ou recorrência apenas no SNC (11 pacientes) ou tanto no SNC quanto sistêmica (7 pacientes). Dezesesseis pacientes (42%) morreram

da recorrência de doença sistêmica. Quatro pacientes (11%) morreram de causas diferentes do neuroblastoma. A proporção de pacientes cujas mortes não foram relacionadas a uma recorrência de SNC (20/38, 53%) oferece mais evidência da eficácia da terapia com ^{131}I -8H9 no tratamento de neuroblastoma no SNC. Esses pacientes sobreviveram até 89,8 meses após seu tratamento inicial com ^{131}I -8H9 sem recorrência da doença no SNC. Onze sobreviveram por mais de um ano e quatro sobreviveram pelo menos 2 anos após o início da terapia de ^{131}I -8H9.

RESULTADOS PARA BEBÊS COM NEUROBLASTOMA NO SNC

[0169] Dezoito pacientes com neuroblastoma inicialmente diagnosticados com menos que 18 meses de idade desenvolveram metástases de SNC; 12 (66%) tiveram tumores amplificados por MYCN. Os pacientes desenvolveram neuroblastoma no SNC como um sítio de recorrência de doença (N=13) ou no ambiente do neuroblastoma sistêmico refratário (N=5). Três pacientes desenvolveram neuroblastoma sintomático, progrediram e morreram de neuroblastoma sistêmico (N=2) ou SNC (n=1) antes de iniciar cRIT ^{131}I -8H9. Dentre os 15 restantes, 12 receberam o plano de salvamento de SNC que incorpora terapia de radiação, quimioterapia e cRIT ^{131}I -8H9. A sobrevivência geral que segue o ^{131}I -8H9 de cRIT foi prolongada visivelmente para esse subconjunto de pacientes jovens em comparação a pacientes diagnosticados inicialmente com mais de 18 meses de idade ($p = 0,0096$;) (Figura 3). Doze pacientes foram sobreviventes a longo prazo em uma média de 6,3 anos (1,6 a 11,8 anos) a partir da detecção da doença no SNC (Figura 3), incluindo um paciente que teve centenas de massas metastáticas de neuroblastoma através do espaço tecal (Figura 5).

EFICÁCIA DE cRIT com ^{131}I -8H9 COM BASE EM AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA EM IN PACIENTES COM NEUROBLASTOMA NO SNC

[0170] Dentre os 93 pacientes tratados com cRIT com ^{131}I -8H9, 21 (23%) tiveram evidência radiográfica da doença no SNC/LM no momento em que receberam o tratamento ^{131}I -8H9 inicial. As Figuras 4A a 4B fornecem sumários em tabelas dos resultados radiográficos pós-tratamento inicial para esses pacientes. Dentre esses, 9

(43%) mostraram aprimoramento radiográfico (diminuição de tamanho da lesão de índice e/ou diminuição em intensificação leptomenígea) e 9 pacientes (43%) mostraram doença estável no momento da avaliação radiográfica inicial. A evidência objetiva adicional do benefício clínico a longo prazo da terapia com ^{131}I -8H9 pode ser fornecida por uma análise da durabilidade de estabilidade radiográfica. Embora a sobrevivência média para 93 pacientes tratados com ^{131}I -8H9 (58 meses) exceda significativamente a dos pacientes históricos (5,5 meses), um aprimoramento significativo de sobrevivência pode não se correlacionar necessariamente a uma remissão durável a longo prazo da doença. O tratamento com ^{131}I -8H9 induziu uma resposta curável em um número significativo de pacientes. A duração média de resposta radiográfica, com base nos dados disponíveis, é 49 semanas (95% de CI: 32,1 a 73,7 semanas) com uma faixa de 2,6 semanas a 676 semanas (13 anos). A duração média de resposta radiográfica é provavelmente significativamente subestimada, no entanto, uma vez que muitos pacientes sobreviveram muito mais do que sua última data de varredura. Independentemente, a duração média de resposta radiográfica para o tratamento com ^{131}I -8H9 (11,3 meses) excede a sobrevivência média histórica de 5,5 meses (Figuras 4A a 4B).

ANÁLISE DE SUBGRUPO E EFEITO NA SOBREVIVÊNCIA GERAL

[0171] Há diversos fatores que podem afetar potencialmente a sobrevivência que não é capturada na análise de sobrevivência geral, incluindo fatores de risco genéticos demográficos conhecidos, características da doença no momento do início do estudo, número de recidivas antes de ^{131}I -8H9 e terapias adicionais após 8H9 do cRIT. A fim de determinar o efeito que esses fatores de risco tiveram na sobrevivência geral de pacientes tratados com ^{131}I -8H9, as análises de subgrupo foram realizadas.

[0172] Para a coorte de neuroblastoma, diversos fatores de risco foram associadas consistentemente com progressão de neuroblastoma e sobrevivência geral, incluindo idade no diagnóstico, estágio de INSS e estado de amplificação por *MYCN*. Embora a idade no diagnóstico mínimo seja prognóstica, a sobrevivência geral de pacientes com tumores amplificados por *MYCN* não foi ($p = 0,2490$). A fim de

determinar se houve qualquer diferença na sobrevivência de pacientes com base em quando o tratamento foi recebido (isto é, a primeira metade da duração de estudo [de 2004 a 2009] versus a segunda metade [2010 até o presente]). Não houve diferença na sobrevivência de pacientes com neuroblastoma no SNC tratados durante o período precoce em comparação aos pacientes tratados mais recentemente com neuroblastoma no SNC ($p = 0,8851$). A CSI antes do ^{131}I -8H9 cRIT não teve qualquer efeito na sobrevivência geral nesses pacientes ($p = 0,9343$). Não houve diferença estatística quando 21 Gy CSI vs. 18 Gy CSI foi administrado (Figura 6). Além disso, não foi observada diferença estatística na sobrevivência entre pacientes que recebem >50 mCi de ^{131}I -8H9 ou que recebem >2.100 cGy em relação ao CSF por amostra de CSF. Uma tendência para sobrevivência aprimorada foi observada para pacientes que recebem 2 injeções de terapia com ^{131}I -8H9 embora não significativas estatisticamente ($p=0,08$).

[0173] Para o outro coorte de pacientes, a sobrevivência prolongada foi observada em 6/15 pacientes com meduloblastoma recorrente, 3/9 pacientes com ependinoma recorrente, 2 pacientes com tumor embrionário com rosetas em multicamadas e 1 paciente com carcinoma de plexo coroide recorrente (Tabela 4).

[0174] De modo geral, 134 pacientes (93 neuroblastoma, 11 além daqueles com tumores não no SNC e 30 com tumores primários no SNC) receberam 412 injeções. A dose média absorvida foi de 104,9 cGy/mCi em CSF e 2,6 cGy/mCi no sangue. As toxicidades agudas foram limitadas. Embora não seja toxicidade de limitação de dose, a mielossupressão de Grau 3 ou 4 foi observada em pacientes com terapia de radiação cranioespinal anterior e nas doses ≥ 60 mCi ^{131}I -8H9. A OS aprimorada foi observada na coorte de neuroblastoma em comparação àquela relatada em terapias convencionais.

DISCUSSÃO

[0175] O direcionamento da família B7 de reguladores de checkpoint está à frente da pesquisa do câncer, com forte evidência demonstrando um papel regulador chave de B7-H3 na proliferação de célula T. A expressão de B7-H3 está significativamente

associada ao resultado insuficiente em diversos cânceres e é superexpressa exclusivamente em cânceres em comparação a tecidos humanos normais. Os dados maduros (desde que com 13 anos) foram apresentados a partir de um regime à base de cRIT bem tolerada que incorpora anti-B7-H3 radiomarcado comportamental para tumores embrionários incuráveis na população pediátrica. O perfil de evento adverso favorável, índice terapêutico e sobrevivência estendida para diversos diagnósticos histológicos incluindo neuroblastoma recorrente no SNC, meduloblastoma, ependinoma, carcinoma de plexo coroide e tumor embrionário com rosetas em multicamadas tratados são consideravelmente encorajadores. O cRIT com o uso de ^{124}I -8H9 e ^{131}I -8H9 intraventriculares parecem seguros com toxicidades agudas manipuláveis, até mesmo em uma população de paciente pré-tratada intensamente muito jovem. A citotoxicidade de célula tumoral atribuída ao efeito direto de ^{131}I radiação I, embora seja possível que uma base mecanicista secundária para erradicação bem-sucedida de células tumorais microscópicas pode ser usada parcialmente devido à ativação de complemento de 8H9 com o espaço de CFS. Os componentes de complemento C3 e C5b-9 estavam presentes no CSF após o rituximab intraventricular para linfoma de SNC recorrente.(17) A evidência mais recente sugere vasculatura difusa de tumor conhecida superexpressa B7-H3; o direcionamento da vasculatura tumoral pode ter benefícios terapêutico adicional.

[0176] O prognóstico para pacientes pediátricos diagnósticos com neuroblastoma no SNC recidivado, tanto no passado quanto atualmente, permanece insuficiente visto as opções terapêuticas disponíveis. A sobrevivência esperada em múltiplos sítios e países não excede tipicamente 6 meses, e a sobrevivência a longo prazo que excede 3 anos ocorre em menos de 10% dos pacientes.(18-20). A coorte de pacientes históricos do atual estudo foi consistente com esses estudos anteriores que relataram curtos períodos de sobrevivência e curtos prognósticos após a metástase do SNC. A sobrevivência média geral de pacientes tratados no MSK antes da iniciação do cRIT em 2004 foi de 5,5 meses; apenas 2 dos 19 pacientes sobreviveram pelo menos 36 meses, e nenhum sobreviveu além dos 44 meses. Independentemente da terapia ou

da geografia do paciente, esses números não mudaram significativamente nas últimas quatro décadas. A incorporação do ^{131}I -8H9 de cRIT representa um avanço importante no tratamento dessa doença, com um aprimoramento significativo na sobrevivência geral média e na cura.

[0177] Visto que o número de sobrevivências de neuroblastoma no SNC aumentou ao longo dos anos, o objetivo foi minimizar os riscos conhecidos com radiação cranioespinhal em crianças jovens, mais importantes, déficits neurocognitivos, endocrinopatias e retardo de crescimento. Os dados sugerem o grau de danos neurocognitivos (isto é, leve, moderado ou grave) demonstram padrões de dose-resposta (11). A tendência indica adicionalmente que a combinação de radiação cranioespinhal e cRIT pode erradicar depósitos leptomenígeos volumosos não tratáveis por excisão cirúrgica. Metade dos pacientes na coorte de terapia de salvamento por cRIT foi tratada com 2160 cGy CSI, a dose padrão administrada para controle local de tumores primários de neuroblastoma. Desde 2009, visto que o cGy-alvo entregue pelo cRIT aumentou, a dose de CSI foi reduzida a 1800 cGy, o que representa metade dos pacientes nesse coorte. Os dados não demonstraram diminuição notável no efeito terapêutico com terapia de radiação por feixe externo de combinação 1.800 cGy e cRIT. Além disso, devido à terapia de radiação anterior no diagnóstico inicial, idade extremamente jovem ou escolha parental, 5 pacientes receberam <18 Gy CSI, porém mantiveram controle da doença no SNC a longo prazo. Embora comprado apenas recentemente, a radioterapia de feixe de prótons pode ser uma maneira adicional para minimizar morbidez a longo prazo, entregando significativamente menos radiação ao tecido saudável em comparação a tratamento por fóton convencional. A irradiação cranioespinhal de dose reduzida que como objetivo o controle de doença leptomenígea parenquimatosa e nodular volumosa e o cRIT que tem neuroblastoma micrometastático como alvo pode ser suficiente para prolongar a sobrevivência.

[0178] Um foco adicional do estudo é determinar o cGy ideal entregue ao CSF por ^{131}I -8H9 para erradicar completamente os depósitos micrometastático. Conforme os

pacientes foram matriculados inicialmente em um estudo de fase I com ^{131}I -8H9, a dose de 8H9 variou. Os últimos pacientes foram matriculados em uma coorte de fase II expandido com uma dose terapêutica uniforme de 50 mCi ^{131}I -8H9. Embora a dose média para a medula óssea seja bem consistente em todos os pacientes, uma dose de cGy/mCi entregue pelo cRIT ao CSF foi muito variável. Provavelmente, isso é uma reflexão de taxas variáveis do fluxo de CSF com base em cirurgia anterior, radiação, presença ou ausência de lesões volumosas, todos levando a diferenças de fluxo de CSF antes do cRIT. Uma vez que a maioria dos pacientes foi tratada com cRIT como consolidação para micrometástases, a fração de anticorpo injetado necessária para erradicar lesões neoplásticas também é difícil de avaliar. Além disso, outros estudos de imuno-PET em pacientes com metástases no cérebro indicam que a absorção de anticorpo pode ser altamente variável em diferentes lesões do mesmo paciente (12). Não foi constatada diferença na sobrevivência para pacientes que recebem >50 mCi de ^{131}I -8H9 ou para pacientes que recebem >2.100 cGy para o CSF por amostragem de CSF. Isso sugere que uma dose mais alta de cRIT pode não ser necessária salvo quando uma dose de CSI simultânea inferior é considerada.

[0179] Os esforços foram feitos para identificar quais pacientes correm risco de desenvolver uma doença recorrente no SNC. Os fatores de risco incluem punção lombar diagnóstica em diagnóstico de neuroblastoma inicial e amplificação por *MYCN*.(19, 20) A identificação de mutações genômicas que acionam o processo metastático foi desafiadora. Em uma análise de SNP de pares tumorais de metástases de SNC e seus primários pré-SNC, um número muito pequeno de diferenças recorrentes nas lesões genômicas foi constatado.(21) No entanto, em uma série de 13 Metástases de Neuroblastoma no SNC com tumores primários correspondentes, os inventores mostraram anteriormente que miR-29a pôde ser um biomarcador para metástase do SNC; uma regulação descendente pode exercer uma função central na progressão no SNC.(22) Os alvos oncológicos conhecidos de miR-29a incluíram CDC6, CDK6 e DNMT3A e B7-H3. Constatou-se que esses alvos têm expressão diferencial mais alta em metástase no cérebro do que os primários pareados.(22) O

tratamento profilático com uma terapia à base de cRIT bem tolerada para pacientes que correm alto risco de recorrência deve ser, de certo modo, explorado.

[0180] cRIT com ^{131}I -8H9 é seguro, tem dosimetria favorável ao CSF e sangue e se mostra promissor para aprimorar o prognóstico de malignidades que envolvem o SNC. Os tumores de metastáticos ao SNC podem ser completamente erradicados, eliminando um sítio santuário para malignidade. A radioimunoterapia intraventricular pode ser incorporada com êxito em estratégias de tratamento de cura para diversas histologias pediátricas incluindo neuroblastoma no SNC. Esses dados sustentam uma função para outros tumores de alto risco incluindo meduloblastoma recorrente, ependinoma, carcinomas do plexo coroide, tumor embrionário com rosetas em multicamadas. De modo geral, 60% dos pacientes com metástases de neuroblastoma no SNC obtêm remissão a longo prazo, incluindo 33% dos pacientes com múltiplas metástases parenquimatosas. Uma vantagem de sobrevivência é observada para pacientes com B7-H3 que superexpressam tumores com terapia direcionada para o SNC com ^{131}I -8H9 de cRIT.

TABELA 1: DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS.

DIAGNÓSTICO	Nº de Pacientes	Nº de Pacientes na Fase 1 (10 a 80 mCi)	Nº de coorte expandido em paciente	Nº de Injeções
Neuroblastoma	93*	16	77	293
Meduloblastoma/PNET	15	6	9	29
Ependimoma	9+	4	5	37
ETMR	2	1	1	4
Sarcoma	6	3	3	18
Melanoma	4	3	1	9

Outros (ATRT, câncer de plexo coroide, câncer de ovário, retinoblastoma)	5	3	2	22
TOTAL	134 **	36	98	412

*Um paciente removido por doença progressiva antes de receber injeção de terapia

+ Um paciente removido por não aderência antes de receber injeção de terapia

**132 prosseguiram para injeções de terapia

TABELA 2: PERFIL DE EVENTO ADVERSO POR HISTOLOGIA

DIAGNÓSTICO	nº	Evento Adverso (CTC 3.0) Possivelmente ou Provavelmente	Mielossupressão (nº, %) (Gr 3 ou 4)
Neuroblastoma	93	Mielossupressão de Gr 3 ou 4 (ANC, hgb, plaquetas) (83) Reação à hipersensibilidade de Gr 4 (1) ALT/AST de Gr 3 (5) Meningite Química de Gr 3 (3) MDS/AML de Gr 4 (5)	83 (89%)
Meduloblastoma/	15	Mielossupressão	6 (43%)

PNET		de Gr 3 ou 4 (6) Meningite Química de Gr 4 (1)	
Ependinoma	9	Mielossupressão de Gr 3 ou 4 (3)	3(33%)
ETMR	2	Mielossupressão de Gr 3 ou 4 (2)	2(100%)
Sarcoma	6	Mielossupressão de Gr 3 ou 4 (3) AML de Gr 4 (1)	3 (50%)
Melanoma	4	Mielossupressão de Gr 3 (2) Náusea de Gr 3 (1) Hipocalcemia de Gr 3 (1)	2 (50%)
Outros (ATRT, câncer de plexo coroide, câncer de ovário, retinoblastoma)	5	MDS/AML de Gr 4 (1)	
TOTAL	132		

TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DE COORTE DE NEUROBLASTOMA

		N=93
Idade do Diagnóstico Inicial, anos	Média (anos, faixa)	2,98 (1 dia a 12 anos)

Idade na Primeira Injeção de cRIT, anos	Média (anos, faixa)	4,65 (16 meses 13 anos)
Estágio no Diagnóstico Inicial	4	90
	3, 4s	3
NEUROBLASTOMA amplificado por YCN		46 (49%)
Tratamento com Radiação Cranioespinhal no Diagnóstico no SNC		
	>2.160 cGY	3 (3%)
	2.160 cGy	30 (32%)
	1.800 cGy	44 (47%)
	<18 cGy	7 (8%)
	Focal apenas ou sem CSI	9 (10%)
Radiação Completa no SNC, Quimioterapia e cRIT-8H9 (Grupo 1)		64 (69%)
cRIT-8H9 e todas as outras terapias (Grupo 2)		29 (31%)
nº de recidivas antes de 8H9 de cRIT	0	55 (59%)
	1	18 (19%)
	2	1 (1%)
	3	0

	4	1 (1%)
	Sistêmica Refratária	17 (18%)
Tipo de doença no SNC	Massa parenquimatosas unifocal	54 (58%)
	Massas parenquimatosas multifocais	21 (23%)
	Leptomeningea	9 (10%)
	Parenquimatosa + leptomeningea	9 (10%)
NEUROBLASTOMA no SNC sintomático		59 (63%)
Estado quando tratado com cRIT 8H9:	Doença Avaliável Estável	21 (23%)
	Remissão Radiográfica/Citológica	72 (77%)

NÚMEROS REPRESENTAM FREQUÊNCIAS COM PORCENTAGENS EM PARÊNTESES SALVO QUANDO ESPECIFICADO DE OUTRO MODO

TABELA 4: SOBREVIVÊNCIA PARA OUTRAS MALIGNIDADES EMBRIONÁRIAS E OUTRAS MALIGNIDADES DE SNC

Diagnóstico	Nº de Pacientes	Sobrevivência Geral (mon)
Meduloblastoma	15	8,2 (1 a 100)
Ependinoma	9	13,3 (2,8 a 117)
ETMR	2	34 (2053)
Sarcoma	6	10 (0,7 a 46)
Melanoma	4	5 (0,6 a 7,3)

Outros (ATRT, CPP, câncer de ovário, RB, cordoma)	5	9,3 a 98
---	---	----------

REFERÊNCIAS

1. Wiens AL, Hattab EM. The pathologic spectrum of solid CNS metastases in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr* 2014, 14 (2): 129 a 135.
2. De B, Kinnaman MD, Wexler LH, Kramer K, Wolden SL. Central nervous system relapse of rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. Janeiro de 2018;65(1). doi: 10.1002/pbc.26710. Epub 11 de julho de 2017.
3. Pizzo ME, Wolak DJ, Kumar NN, Brunette E, Brunnquell CL, Hannocks MJ, Abbott NJ, Meyerand ME, Sorokin L, Stanimirovic DB, Thorne RG. Intrathecal antibody distribution in the rat brain: surface diffusion, perivascular transport and osmotic enhancement of delivery. *J Physiol*. 1º de fevereiro de 2018 ;596(3):445 a 475. doi: 10.1113/JP275105. Epub 18 de dezembro de 2017
4. Convection-Enhanced Delivery for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Treatment. Zhou Z, Singh R, Souweidane MM. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(1):116 a 128.
5. Kramer K, Smith-Jones PM, Humm JL, Zanzonico P, Pandit-Taskar N, Carrasquillo J, Modak S, Tickoo S, Gerald WL, Dunkel IJ, Khakoo Y, Gilheeney SW, Souweidane MM, Larson SM, and Cheung NKV. Radioimmunotherapy for High-Risk and Recurrent Central Nervous System (CNS) Cancers: Results of a Phase II Study with intra-Ommaya ¹³¹I-3F8. *NeuroOncology* 2010; 12(6): ii48
6. Kramer K, Kushner BH, Modak S, Pandit-Taskar N, Smith-Jones P, Zanzonico P, Humm JL, Xu H, Wolden SL, Souweidane MM, Larson SM, Cheung NK. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J Neurooncol* 2010;97(3):409 a 187.
7. Mehta AI, Choi BD, Ajay D, Raghavan R, Brady M, Friedman AH, Pastan I, Bigner DD, Sampson JH. Convection enhanced delivery of macromolecules for brain

tumors. *Curr Drug Discov Technol.* dezembro de 2012;9(4):305 a 10.

8. Pizer BL, Papanastassiou V, Moseley R, Tzanis S, Hancock JP, Kemshead JT, et al. Meningeal Leukemia and Medulloblastoma - Preliminary Experience with Intrathecal Radioimmunotherapy. *Antibody Immunoconj.* 1991;4(4):753 a 61.

9. Bigner DD, Brown MT, Friedman AH, Coleman RE, Akabani G, Friedman HS, et al. Iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 treatment of patients with recurrent malignant gliomas: phase I study results. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1998;16(6):2.202 a 12.

10. Cokgor I, Akabani G, Friedman HS, Friedman AH, Zalutsky MR, Zehngebot LM, et al. Long term response in a patient with neoplastic meningitis secondary to melanoma treated with (131)I-radiolabeled antichondroitin proteoglycan sulfate Mel-14 F(ab')(2): a case study. *Cancer.* 2001;91(9):1.809 a 13.

11. Kramer K, Humm JL, Souweidane MM, Zanzonico PB, Dunkel IJ, Gerald WL, et al. Phase I study of targeted radioimmunotherapy for leptomeningeal cancers using intra-Ommaya 131-I-3F8. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(34):5.465 a 70.

12. Modak S, Kramer K, Gultekin SH, Guo HF, Cheung NK. Monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors. *Cancer Res.* 2001;61(10):4.048 a 54.

13. Modak S, Guo HF, Humm JL, Smith-Jones PM, Larson SM, Cheung NK. Radioimmunotargeting of human rhabdomyosarcoma using monoclonal antibody 8H9. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005;20(5):534 a 46.

14. Miraldi FD, Nelson AD, Kraly C, Ellery S, Landmeier B, Coccia PF, et al. Diagnostic imaging of human neuroblastoma with radiolabeled antibody. *Radiology.* 1986;161(2):413 a 8.

15. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in

patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(12):1.874 a 81.

16. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(2):298 a 303.

17. Kadoch C, Li J, Wong VS, Chen L, Cha S, Munster P, et al. Complement activation and intraventricular rituximab distribution in recurrent central nervous system lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(4):1.029 a 41.

18. Kellie SJ, Hayes FA, Bowman L, Kovnar EH, Langston J, Jenkins JJ, 3rd, et al. Primary extracranial neuroblastoma with central nervous system metastases characterization by clinicopathologic findings and neuroimaging. *Cancer*. 1991;68(9):1999 a 2006.

19. Kramer K, Kushner B, Heller G, Cheung NK. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer*. 2001;91(8):1.510 a 9.

20. Matthay KK, Brisse H, Couanet D, Couturier J, Benard J, Mosseri V, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma: radiographic, clinical, and biologic features in 23 patients. *Cancer*. 2003;98(1):155 a 65.

21. Cobrinik D, Ostrovnaya I, Hassimi M, Tickoo SK, Cheung IY, Cheung NK. Recurrent pre-existing and acquired DNA copy number alterations, including focal TERT gains, in neuroblastoma central nervous system metastases. *Genes, chromosomes & cancer*. 2013;52(12):1.150 a 66.

22. Cheung IY, Farazi TA, Ostrovnaya I, Xu H, Tran H, Mihailovic A, et al. Deep MicroRNA sequencing reveals downregulation of miR-29a in neuroblastoma central nervous system metastasis. *Genes, chromosomes & cancer*. 2014;53(10):803 a 14.

23. Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, Gaspar LE, Kalkanis SN, Macdonald DR, Mehta MP, Soffietti R, Suh JH, van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wefel JS, Lee EQ, Wen PY; Response Assessment

in Neuro-Oncology (RANO) group. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):e33-e42. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30.692 a 7.

24. Kramer K, Pandit-Taskar N, Humm JL, Zanzonico PB, Haque S, Dunkel IJ, Wolden SL, Donzelli M, Goldman DA, Lewis JS, Lyashchenko SK, Khakoo Y, Carrasquillo JA, Souweidane MM, Greenfield JP, Lyden D, De Braganca KD, Gilheeney SW, Larson SM, Cheung NKV. A phase II study of radioimmunotherapy with intraventricular ¹³¹I-3F8 for medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 22 desetembro de 2017. doi: 10.1002/pbc.26754. (PMID: 28940863)

25. Kramer K, Kushner BH, Modak S, Pandit-Taskar N, Smith-Jones P, Zanzonico P, Humm JL, Xu H, Wolden SL, Souweidane MM, Larson SM, Cheung NK. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *Journal of Neurooncology*, 97:409 a 418, 2010. (PMID: 19890606).

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um câncer do sistema nervoso central (SNC) em um sujeito humano **caracterizado por** compreender administrar no SNC do sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a B7H3 humano, em que o câncer é um câncer do sistema nervoso central (SNC) primário ou um câncer metastático para SNC, e o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado com um isótopo radioativo e/ou uma modalidade terapêutica.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o sujeito humano ser um adulto.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** o câncer ser metastático para leptomeninges.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** o câncer metastático para SNC ser um tumor sólido de não SNC.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado por** o tumor sólido ser selecionado do grupo que consiste em sarcoma, melanoma, câncer de ovário e rabdomiossarcoma.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** o tumor sólido ser selecionado do grupo que consiste em melanoma, câncer de ovário e rabdomiossarcoma.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado por** o câncer de sistema nervoso central (SNC) ser selecionado do grupo que consiste em neuroblastoma e malignidades do SNC recorrentes primárias.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser selecionado do grupo que consiste em anticorpos murinos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos humanizados e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos quiméricos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos humanos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser um anticorpo murino

ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se ligar a FG-loop de B7H3.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender:

(a) uma CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3.

(b) uma CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

(c) uma CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5.

(d) uma CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6.

(e) uma CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7, e

(f) uma CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender:

(a) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e

(b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 2.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser administrado de maneira intratecal ao sujeito.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser administrado ao sujeito através de um dispositivo intraventricular.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** o

dispositivo intraventricular ser um cateter intraventricular.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** o dispositivo intraventricular ser um reservatório intraventricular.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado por** o isótopo radioativo ser ^{124}I , ^{131}I , ^{177}Lu ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado por** compreender administrar ao sujeito um ciclo de tratamento do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado por** compreender administrar ao sujeito dois ciclos de tratamento do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

20. Método, de acordo com a reivindicação 18 ou 19, **caracterizado por** um ciclo de tratamento compreender uma dose de dosimetria e uma dose de tratamento.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado por** a quantidade terapeuticamente eficaz ser de cerca de 10 mCi a cerca de 200 mCi ou de cerca de 10mCi a cerca de 100 mCi.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizado por** a quantidade terapeuticamente eficaz ser de cerca de 50 mCi.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado por** o método prolongar a sobrevivência do sujeito.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado por** o método prolongar a remissão do câncer no sujeito.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 99% ou cerca de 100% homóloga à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ter

aminoácidos 224 a 241 da SEQ ID NO: 17.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ter aminoácidos 242 a 267 da SEQ ID NO: 17.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **caracterizado por** a modalidade terapêutica ser selecionada do grupo que consiste em um ou mais composto quelantes, um ou mais agentes quimioterápicos, um ou mais agentes inibidores de ponto de verificação e radioterapia.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado por** a modalidade terapêutica ser um composto quelante.

31. Método, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser conjugado com um composto quelante, em que o composto quelante é ligado a um isótopo radioativo.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, **caracterizado por** o composto quelante ser DOTA ou DTPA.

33. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado por** a modalidade terapêutica ser um anticorpo monoclonal 3F8 (MoAb 3F8), um fator estimulante de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF) ou uma combinação dos mesmos.

34. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado por** a modalidade terapêutica ser administrada no SNC do sujeito e/ou de maneira sistêmica ao sujeito.

35. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado por** a modalidade terapêutica ser administrada ao sujeito concomitante ou sequencialmente com o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

36. Anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo **caracterizado por** se ligar especificamente a B7H3 humano, sendo que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado com um composto quelante, em que o composto quelante é ligado a um isótopo radioativo.

37. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser selecionado do grupo que consiste em anticorpos murinos e

fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos humanizados e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, anticorpos quiméricos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos humanos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos.

38. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 36 ou 37, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser um anticorpo murino ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

39. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 38, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se ligar a FG-loop de B7H3.

40. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender:

a. uma CDR1 de região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3.

b. uma CDR2 de região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

c. uma CDR3 de região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5.

d. uma CDR1 de região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6.

e. uma CDR2 de região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7, e

f. uma CDR3 de região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8.

41. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 40, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender:

(a) uma região variável de cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1, e

(b) uma região variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 2.

42. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 41, **caracterizado por** o isótopo radioativo ser ^{124}I , ^{131}I , ^{177}Lu ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

43. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 42, **caracterizado por** o composto quelante ser DOTA ou DTPA

44. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 43, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 99% ou cerca de 100% homóloga à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17.

45. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 44, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreender a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 17.

46. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 45, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ter aminoácidos 224 a 241 da SEQ ID NO: 17.

47. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 46, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ter aminoácidos 242 a 267 da SEQ ID NO: 17.

48. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 47, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser um conjugado de DOTA-8H9 ou um conjugado de DTPA-8H9.

49. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 48, **caracterizado por** o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser um conjugado de ^{177}Lu -DOTA-8H9 ou um conjugado de ^{177}Lu -DTPA-8H9 ou (177)LU-CHX-A"-DTPA- 8H9.

50. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo

com qualquer uma das reivindicações 36 a 49, **caracterizado por** o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ser um fragmento variável de cadeia única (scFv).

51. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado por** o scFv compreender uma porção da sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13 e SEQ ID NO: 14.

52. Composição **caracterizada por** compreender o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51.

53. Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

54. Método para imageamento de um tumor em um sujeito **caracterizado por** compreender administrar ao sujeito um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51.

55. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para uso como um medicamento.

56. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para uso no tratamento de câncer.

57. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para uso no tratamento de um câncer do sistema nervoso central (SNC).

58. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para uso no tratamento de neuroblastoma de SNC metastático, sarcoma, melanoma, carcinoma de ovário e malignidades de SNC recorrentes primárias.

59. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para uso em um método para imageamento de um tumor em um sujeito.

60. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para uso em

um método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35.

61. Uso de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para a preparação de um medicamento para exterminar e/ou reduzir células tumorais e/ou inibir o crescimento do tumor.

62. Uso de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para a preparação de um medicamento para imageamento de células tumorais que contêm o antígeno reconhecido pelo anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

63. Uso de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 51, **caracterizado por** ser para a preparação de um medicamento para um método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35.

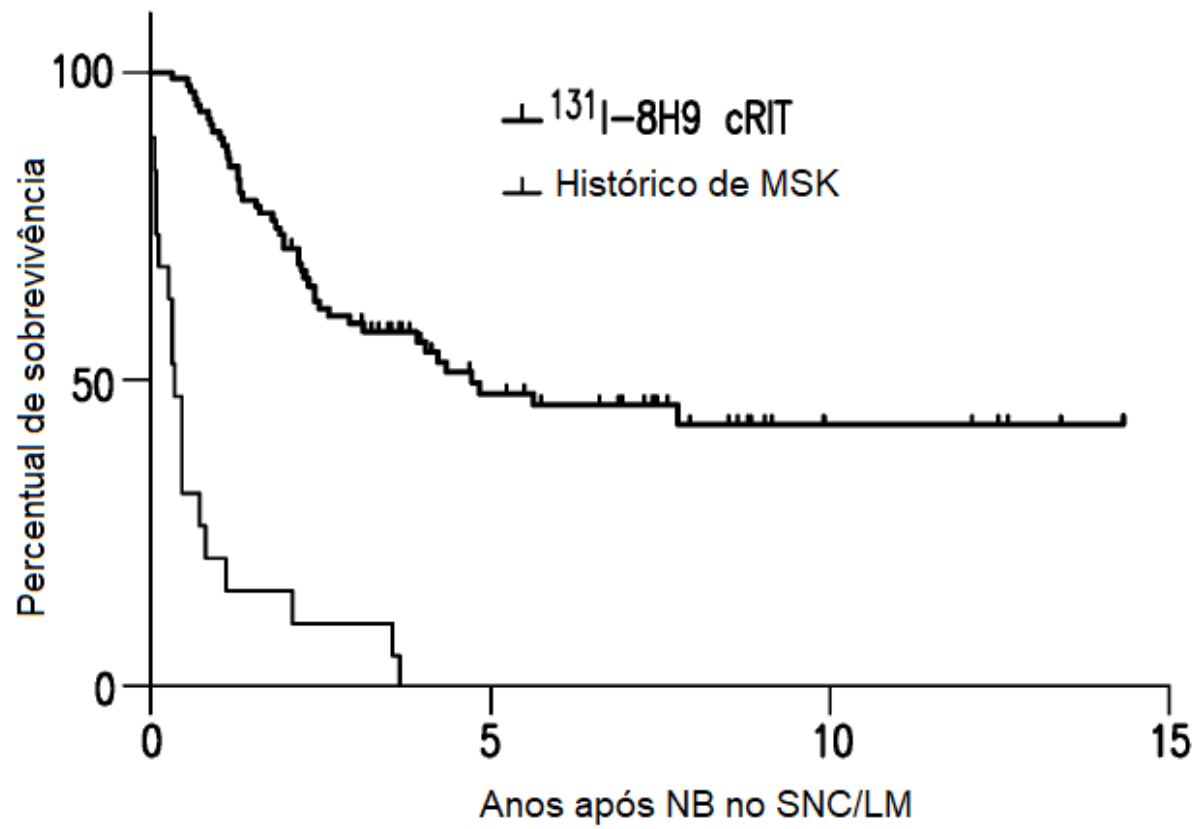


FIG. 1

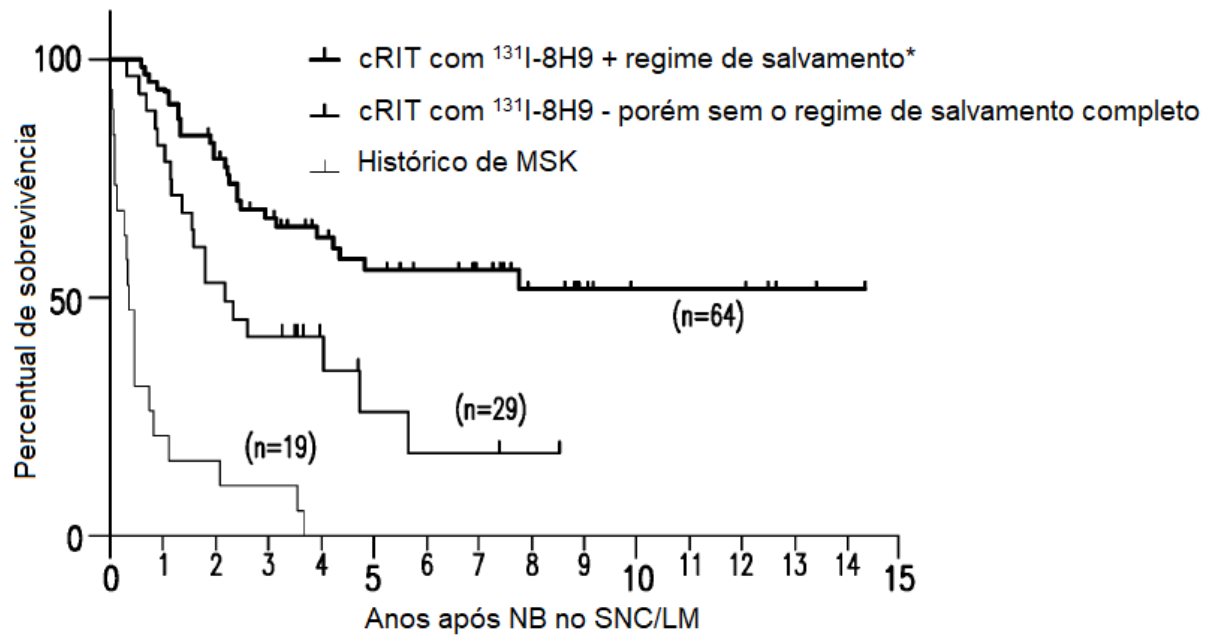


FIG. 2

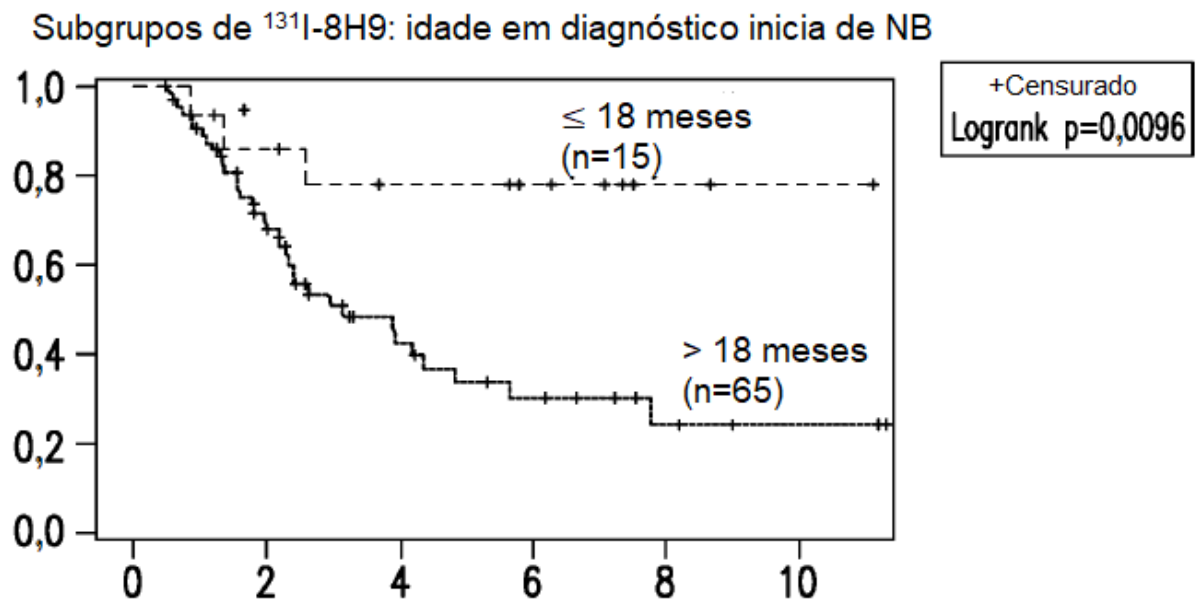
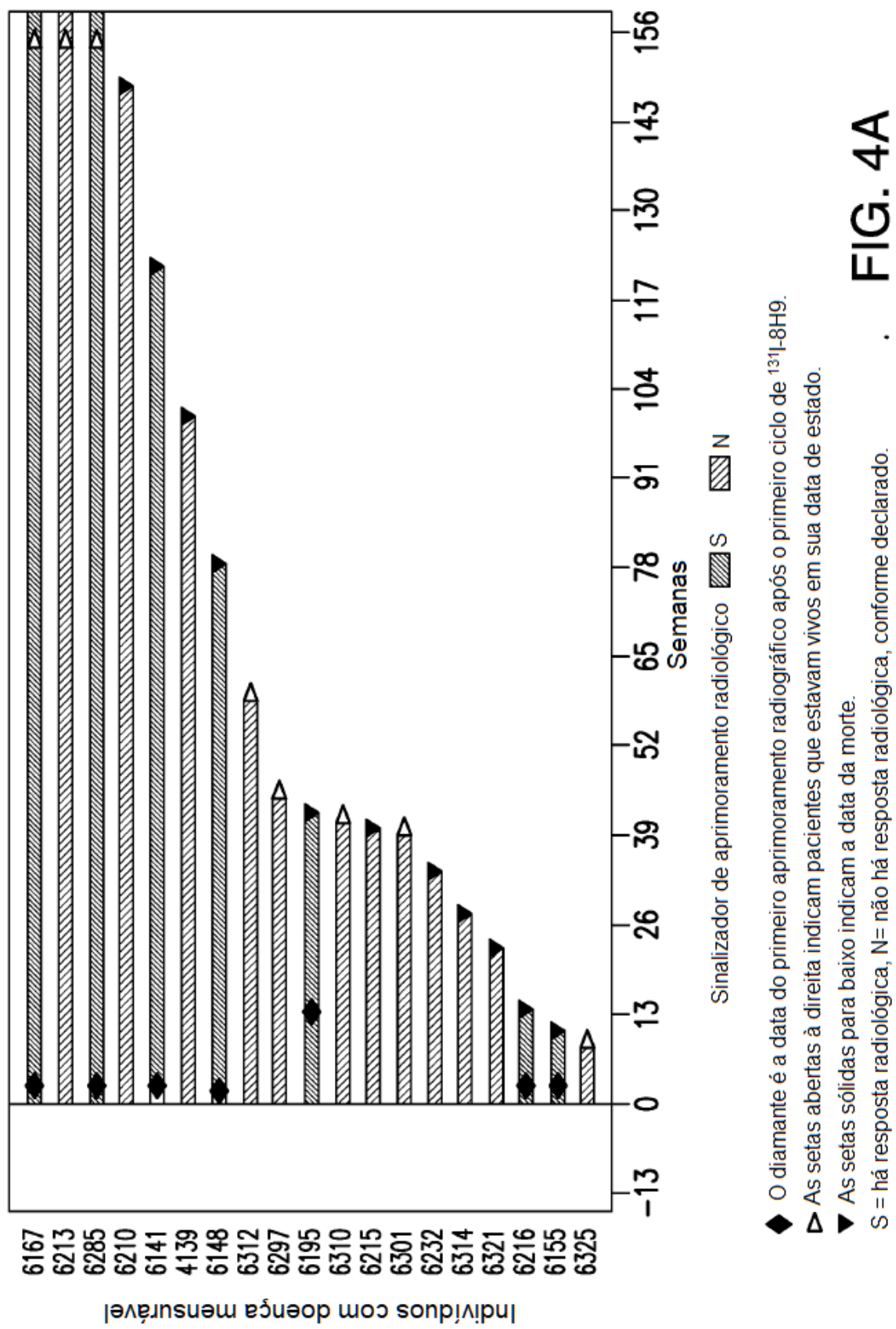
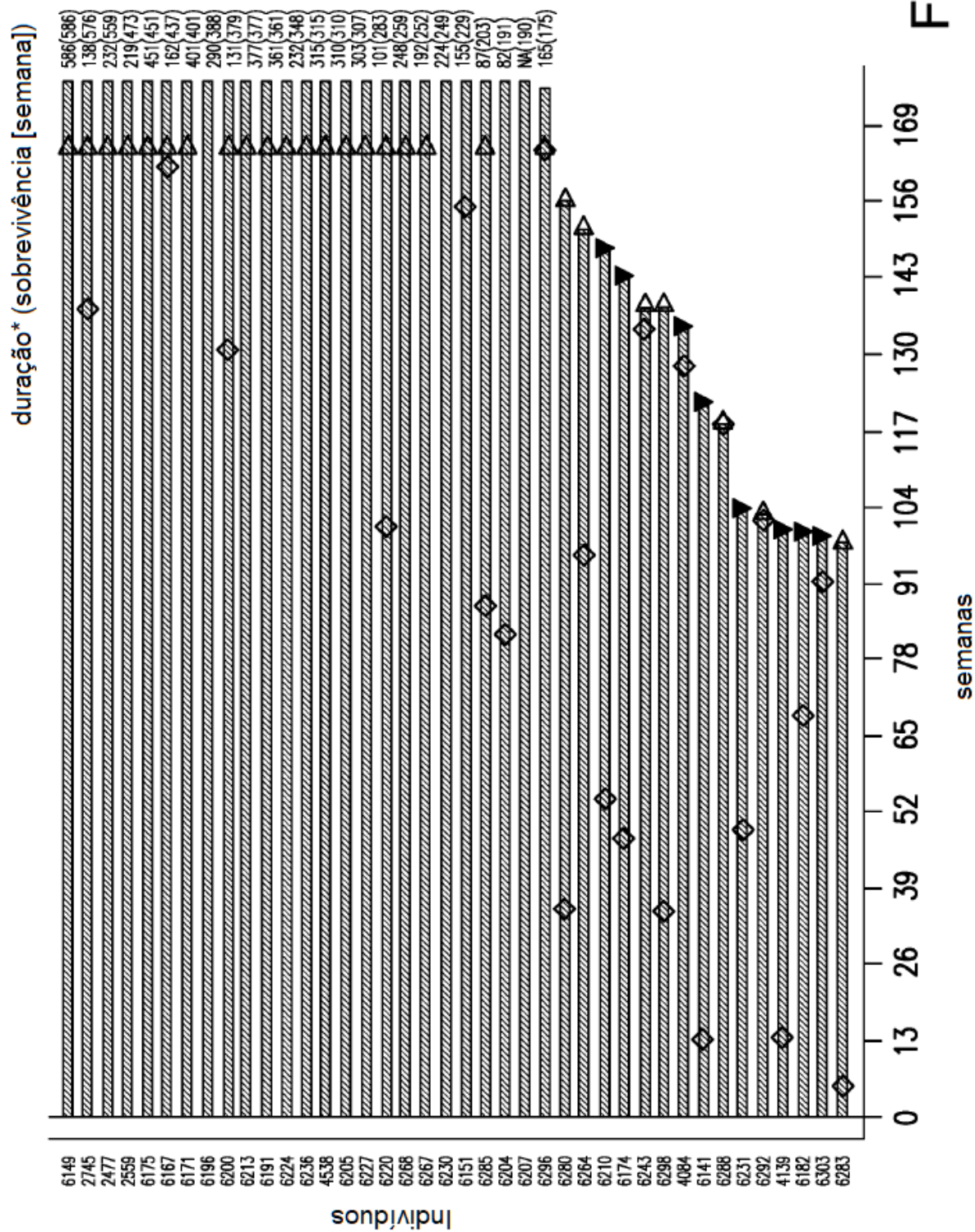
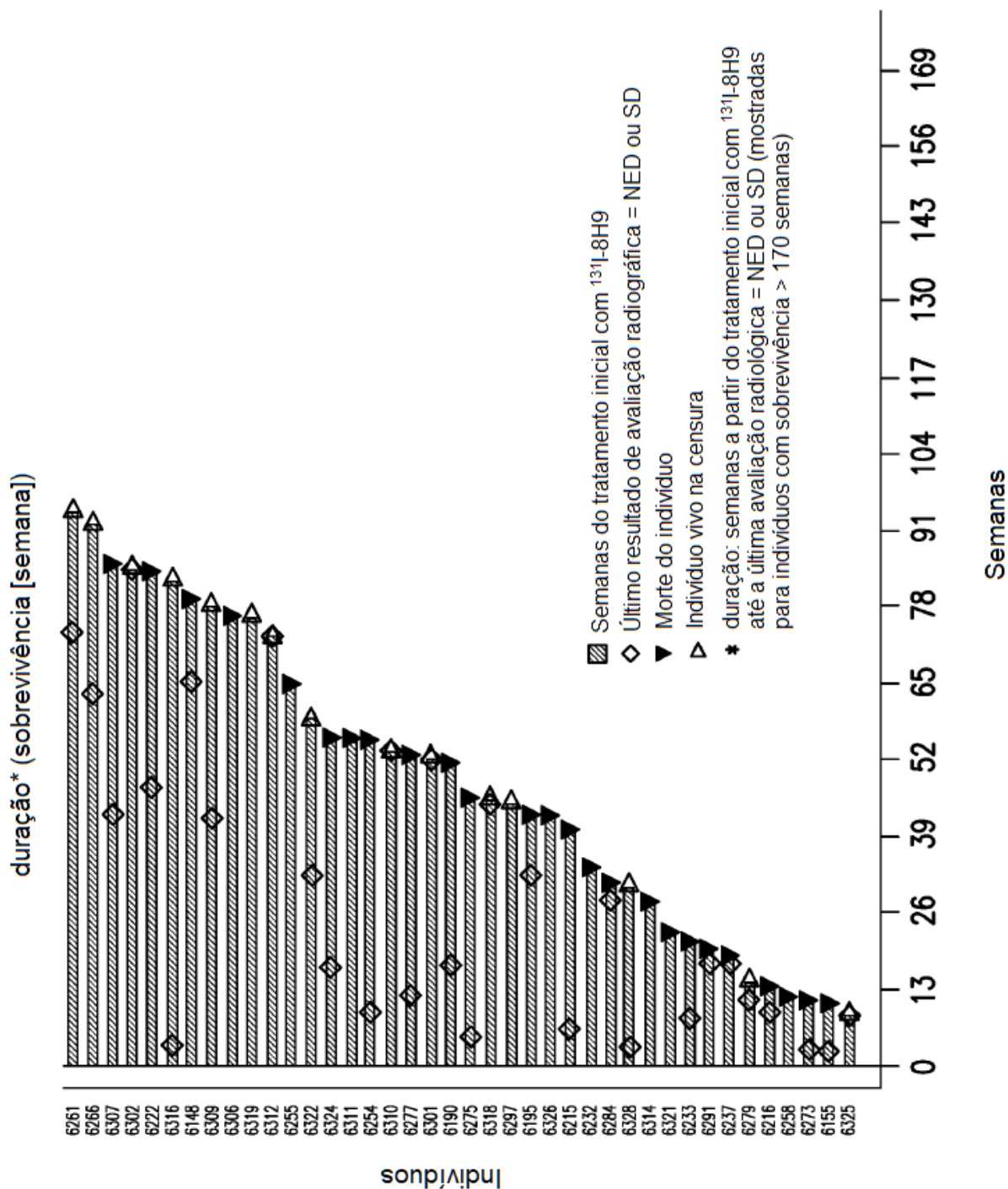


FIG. 3





FIGURA 4
continuação

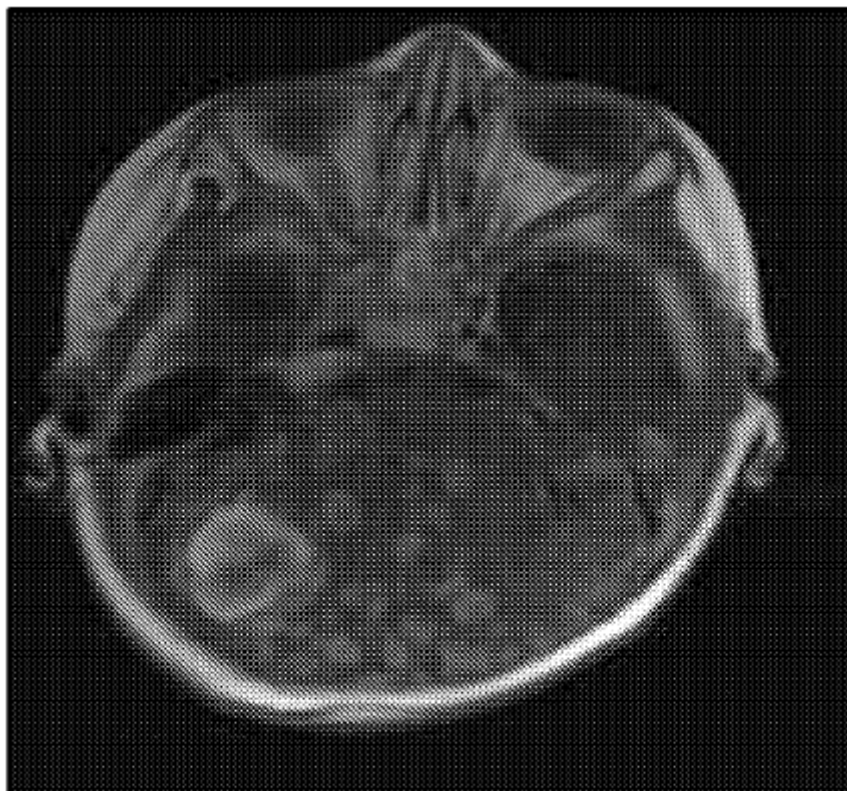


FIG. 5

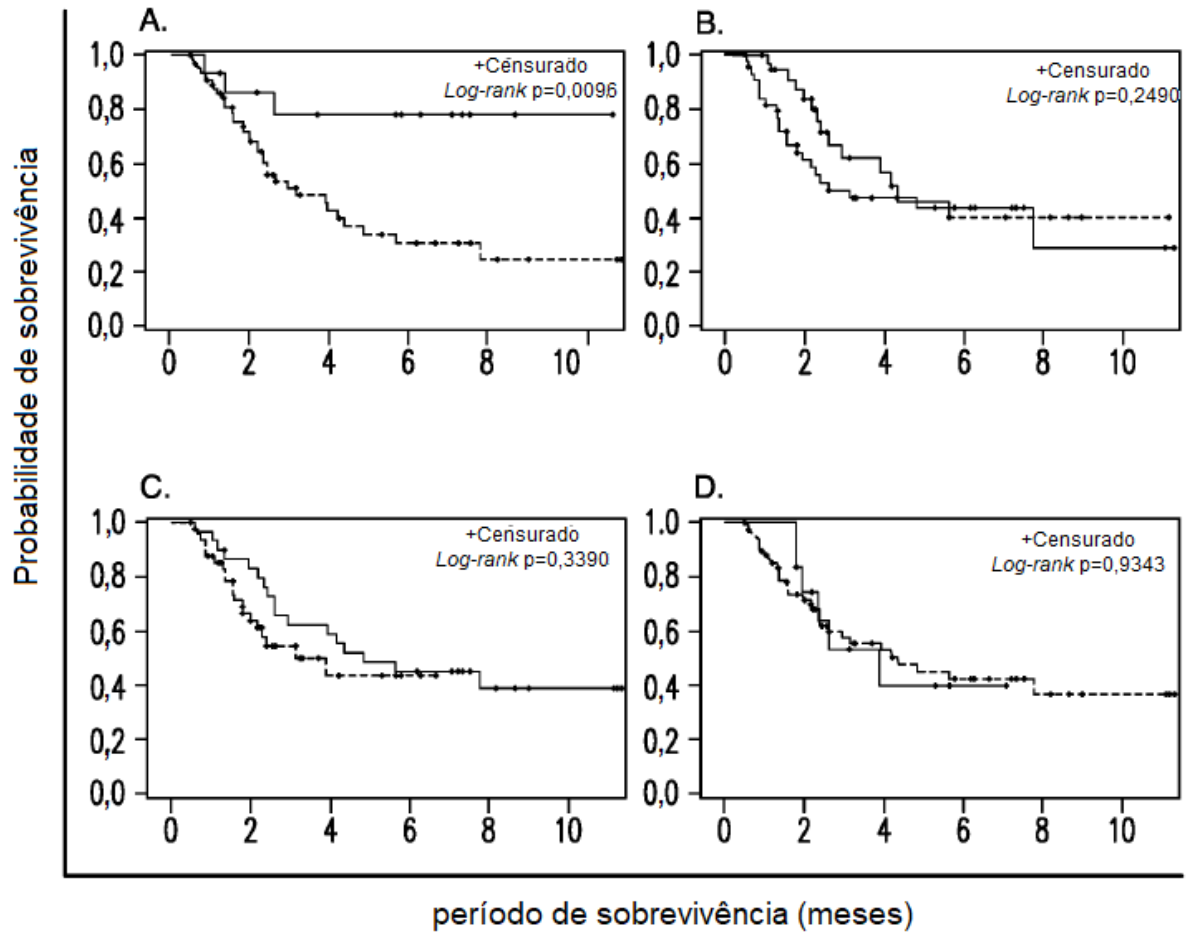


FIG. 6

Resumo da Patente de Invenção para “**MÉTODO PARA TRATAR UM CÂNCER DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) EM UM SUJEITO HUMANO, ANTICORPO OU UM FRAGMENTO DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DO MESMO, COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA IMAGEAMENTO DE UM TUMOR EM UM SUJEITO e USO DE UM ANTICORPO OU FRAGMENTO DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DO MESMO**”

A matéria aqui revelada fornece usos de anticorpos anti-B7H3 para tratar cânceres no sistema nervoso central (SNC), incluindo tumores metastáticos para o SNC e, em particular, carcinomatose leptomeníngea.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P4925-Sequence Listing.TXT
- Data de Geração do Código: 05/12/2019
- Hora de Geração do Código: 17:56:17
- Código de Controle:
 - Campo 1: 84A68DCC037BEA46
 - Campo 2: 649C2A5E829800AA