

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

(21) BR 112019011410-6 A2



(22) Data do Depósito: 05/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 14/06/2018

(54) Título: MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE TENDO CÂNCER, PARA AUMENTAR UMA POPULAÇÃO DA CÉLULA EFETORA IMUNE PRÓ-INFLAMATÓRIA, PARA AUMENTAR O NÍVEL DE ATIVAÇÃO DE CÉLULA T, PARA REDUZIR A POPULAÇÃO DE CÉLULAS T REGULADORAS, PARA INIBIR A FUNÇÃO IMUNOSSUPRESSORA DAS CÉLULAS T REGULADORAS, PARA O REALCE DE LONGA DURAÇÃO DA GERAÇÃO DAS CÉLULAS T DE MEMÓRIA ESPECÍFICAS DE TUMOR E PARA PROTEGER AS CÉLULAS IMUNOLÓGICAS INTRATUMORAIS DA QUIMIOTERAPIA.

(51) Int. Cl.: A61K 31/519; A61K 39/395.

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2016 US 62/430,302; 31/03/2017 US 62/479,605.

(71) Depositante(es): G1 THERAPEUTICS, INC..

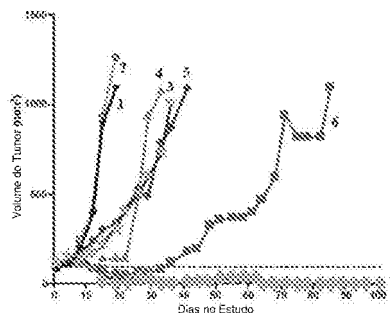
(72) Inventor(es): JESSICA A. SORRENTINO; ANNE Y. LAI; JAY C. STRUM; PATRICK JOSEPH ROBERTS.

(86) Pedido PCT: PCT US2017064775 de 05/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/106729 de 14/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 03/06/2019

(57) Resumo: A adição de um inibidor seletivo de meia vida curta de ação rápida de CDK 4/6 em um regime de dosagem muito específico para a combinação de quimioterapia com um inibidor do ponto de checagem provê resultados superiores no tratamento de um tumor ou câncer. A verificação inesperada é que a administração pulsátil curta especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de meia vida curta de ação rápida de CDK 4/6 durante a administração da porção de quimioterapia da terapia de combinação tripla tem um efeito profundo sobre as células imunológicas no microambiente cancerígeno.



MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE TENDO CÂNCER, PARA AUMENTAR UMA POPULAÇÃO DA CÉLULA EFETORA IMUNE PRÓ-INFLAMATÓRIA, PARA AUMENTAR O NÍVEL DE ATIVAÇÃO DE CÉLULA T, PARA REDUZIR A POPULAÇÃO DE CÉLULAS T REGULADORAS, PARA INIBIR A FUNÇÃO IMUNOSSUPRESSORA DAS CÉLULAS T REGULADORAS, PARA O REALCE DE LONGA DURAÇÃO DA GERAÇÃO DAS CÉLULAS T DE MEMÓRIA ESPECÍFICAS DE TUMOR E PARA PROTEGER AS CÉLULAS IMUNOLÓGICAS INTRATUMORAIS DA QUIMIOTERAPIA

DECLARAÇÃO DOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este Pedido reivindica o Pedido Provisório U.S. Nº 62/430.302, depositado em 5 de dezembro de 2016, e o Pedido Provisório U.S. Nº 62/479.605, depositado em 31 de março de 2017, totalidades dos são aqui incorporadas pro referência na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] Esta invenção é na área das melhoras nos regimes de tratamento anticâncer e antitumor que alteram o microambiente tumoral de uma maneira que promove um microambiente pró-inflamatório.

FUNDAMENTOS

[003] A imunoterapia do câncer usa o sistema imunológico do hospedeiro para combater o câncer ou tumor estimulando o sistema imunológico a trabalhar mais duro e mais ativo. Uma parte importante do sistema imunológico é a capacidade de distinguir as células normais das células estranhas. Para fazer isto, o sistema imunológico usa “pontos de inspeção” que são moléculas em certas células que devem ser ativadas (ou desativadas) para iniciar a resposta. Cânceres e tumores podem encontrar maneiras de usar estes pontos de inspeção para evitar o ataque pelo sistema imunológico. Os exemplos de “interruptores” são as proteínas PD-1, PDL-1 e CTLA-4. Avanços recentes no tratamento do câncer incluem a administração

de anticorpos a um dos mesmos pontos de checagem “interruptores” para desativar o interruptor e permitir ao sistema imunológico do hospedeiro aumentar sua capacidade de atacar a célula doente.

[004] Vários inibidores do ponto de checagem imunológica foram aprovados pelo Food e Drug Administration (FDA). Tal primeiro fármaco a receber aprovação, ipilimumab (Yervoy[®], Bristol-Myers Squibb), para o tratamento de melanoma avançado, bloqueia a atividade da proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4), uma proteína do ponto de checagem que é expressada na superfície das células imunológicas ativadas chamadas linfócitos T citotóxicos. A CTLA-4 age como um “interruptor” para inativar estas células T, reduzindo deste modo a força das respostas imunológicas; o ipilimumab liga ao CTLA-4 e previne que este envie seu sinal inibidor.

[005] Outros dois inibidores do ponto de checagem aprovados pelo FDA, nivolumab (Opdivo[®], Bristol-Myers Squibb) e pembrolizumab (Keytruda[®], Merck), trabalham de uma maneira similar, mas alvejam uma proteína de ponto de checagem diferente nas células T ativadas, proteína 1 da morte celular programada (PD-1). O nivolumab é aprovado para tratar alguns pacientes com melanoma avançado ou câncer de pulmão avançado, e o pembrolizumab é aprovado para tratar alguns pacientes com melanoma avançado. Os inibidores adicionais alvejados para PD-1, em desenvolvimento no presente incluem pidulizumab (Medivation), MGA012 (MacroGenics), e BGB-A317 (BeiGene). Os inibidores de PD-1 também foram descritos pela Novartis AG nas Patentes U.S. N^{os} 9.683.048, e 9.683.048. Os inibidores do ponto de checagem que rompem a interação de PD-1 com seu ligante na superfície das células cancerosas conhecidos como PD-L1 e PD-L2, que infrarregulam a atividade de PD-1, também foram desenvolvidos, a saber, durvalumab (Imfinzi[®], AstraZeneca), avelumab (Bavencio[®], Pfizer) e atezolizumab (Tecentriq[®], Genentech/Roche)). Os inibidores adicionais alvejados para a PD-L1 atualmente em desenvolvimento incluem Ca-170

(Curis) e LY3300054 (Eli Lilly). Os inibidores de PD-L1 também foram descritos pela Novartis AG na US 2017/0296659 e WO 2016/040892.

[006] Enquanto alguns inibidores do ponto de checagem imunológico foram mostrados ser eficazes e levam a respostas duráveis em pacientes com vários cânceres, somente uma minoria dos pacientes respondeu. Além disso, vários inibidores do ponto de checagem imunológico, por exemplo, o composto anti-PD-L1 BMS-936559, também não foram desenvolvidos devido às taxas de resposta insuficientes. Um método para aumentar a taxa de resposta dos inibidores do ponto de checagem imunológico é combiná-los com quimioterapia de modo a aumentar a morte de célula imunogênica e “iniciar” o sistema imunológico. Contudo, a quimioterapia por si pode causar danos a vários tipos celulares do sistema imunológico, incluindo as células tronco hematopoiéticas e progenitoras (HSPCs) e células efetoras imunológicas tais como linfócitos T, diminuindo a eficácia da combinação de quimioterapia/inibidor do ponto de checagem.

[007] É um objetivo da invenção prover um método terapêutico para tratar um hospedeiro com um câncer ou tumor que aumenta a preservação do sistema imunológico do hospedeiro durante e/ou depois da quimioterapia de uma maneira que aumenta a capacidade do corpo de usar seu próprio mecanismo imune para destruir as células doentes em uma base de curto duração e/ou longo termo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] Foi surpreendente e inesperadamente verificado que a adição de um inibidor de CDK 4/6 seletivo, de ação rápida com meia vida curta em um regime de dosagem muito específico para a combinação de quimioterapia com um inibidor do ponto de checagem provê resultados superiores no tratamento de um tumor ou câncer. A verificação inesperada é que a administração especificamente cronometrada do inibidor de CDK 4/6 antes de cada administração da porção de quimioterapia da terapia de combinação

tripla tem um efeito profundo nas células imunológicas no microambiente cancerígeno. O resultado é notável em que a administração do inibidor de CDK 4/6 como aqui descrita provê um ou mais de: (i) proteção dos infiltrados da célula imunotumoral de danos, (ii) uma durabilidade aumentada da resposta imune por intermédio de uma frequência mais alta das células T de memória específica de tumor, (iii) uma maior diminuição nas células Treg infratumorais imuno supressoras; e/ou (iv) uma mudança na expressão genética dos agentes pró-inflamatórios. A expressão dos genes funcionalmente enriquecidos para a ativação dos linfócitos e supra-regulagem da citocina interferon- γ pró-inflamatória é significativamente aumentada. Em paralelo, vários genes envolvidos nos processos metabólicos das espécies de oxigênio reativo imunossupressores são sub-regulados. Estas verificações indicam que o tempo de administração do inibidor de CDK 4/6 leva à modulação da expressão genética, resultando em um microambiente tumoral pró-inflamatório que é favorável para a diminuição dos efeitos nocivos da quimioterapia enquanto aumentando a eficácia do inibidor da atividade do ponto de checagem. Esta melhora provê um avanço significativo no estado da técnica do tratamento do câncer.

[009] O resultado líquido deste efeito no microambiente do tumor é uma melhora na capacidade da resposta imunológica inata do hospedeiro para combater eficazmente o câncer ou tumor, aumentando a capacidade de obter respostas no curto prazo (até aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 meses), no longo prazo (até 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 meses ou mais) ou respostas completas.

[0010] Ao contrário, foi verificado que os benefícios profundos deste regime de dosagem específico na terapia de combinação tripla de um agente quimioterapêutico, um inibidor do ponto de checagem e um inibidor de CDK 4/6 não são obtidos quando o inibidor de CDK 4/6 é administrado de uma maneira contínua ou substancialmente contínua resultando na inibição de CDK4/6 contínua das células imunoefetoras, em que as células imunoefetoras

do microambiente tumoral permanecem impedidas por um tempo suficiente tal que estas tenham uma capacidade notavelmente diminuída de destruir as células doentes.

[0011] Os benefícios específicos desta terapia incluem um ou mais de:

- os tipos de células imunológicas intratumorais de curta duração (T CD4+, T CD8+, Tregs, NK, e subconjuntos de MDSC) são altamente proliferativos e sensíveis à inibição de CDK4/6, permitindo um impedimento transitório do ciclo celular através do inibidor de CDK 4/6 que protege os infiltrados imunológicos do dano pela quimioterapia similarmente aos progenitores hematopoiéticos na medula óssea. Com a administração especificamente cronometrada de acordo com a invenção, a proliferação de um ou mais dos mesmos tipos celulares, por exemplo, pode ser inibida no máximo em até cerca de 50, 60, 70, 75 ou 80% ou mais, e, aproximadamente de 6 a 24 horas, e se recuperar em aproximadamente igual a ou menos do que cerca de 30, 40, 45, 48, 50 ou 60 horas.

[0012] A preservação das células imunológicas intratumorais pela administração especificamente cronometrada do inibidor de CDK 4/6 quando adicionadas às combinações de quimioterapia/inibidor do ponto de checagem leva à durabilidade aumentada da resposta do tratamento. Uma frequência mais alta das células T da memória específica de tumor pode ser observada. Em alguns exemplos, a frequência média no dia 50 após o tratamento pode ser pelo menos aproximadamente de 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, ou 2,6 ou mais vezes mais alta no regime especificamente cronometrado do inibidor de CDK 4/6/quimioterapia/inibidor do ponto de checagem do que no regime de quimioterapia/inibidor do ponto de checagem sozinho. A durabilidade mais longa das células T de memória provê uma proteção de longo prazo ao hospedeiro contra as células doentes.

[0013] A adição da administração especificamente cronometrada do inibidor de CDK 4/6 ao regime de combinação de quimioterapia/inibidor do

ponto de checagem leva a uma maior diminuição na população de Treg infratumoral. Em algumas modalidades, a proporção de Tregs infratumorais na população de células T CD4+ usando este regime melhorado pode ser de até cerca de 10, 20, 25, 30, 35, 40 ou 50% menor se comparado à quimioterapia/inibidor do ponto de checagem terapia sozinhos, depois de pelo menos 7, 8, 9, 10 ou 15 dias ou mais após o tratamento. Em algumas modalidades, as cinéticas de inibição na proliferação de Treg é atrasada se comparadas às células T CD8+, indicando que as células T CD8+ são mais bem protegidas.

[0014] Em uma modalidade não limitante, a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK 4/6 inclui o inibidor seletivo de meia vida curta de ação rápida de CDK 4/6, Composto I (ver abaixo), um agente quimioterapêutico citotóxico para as células imunoefetoras, por exemplo, oxaliplatina, e um anticorpo para PD1, PD-L1 ou CTLA4. Em uma outra modalidade, a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK 4/6 inclui o Composto I, carboplatina e um anticorpo para PD1, PD-L1 ou CTLA4. Em um aspecto da invenção, o câncer é carcinoma pulmonar da célula pequena (SCLC). Ainda em outra modalidade, a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK 4/6 inclui o Composto I, etoposídeo e um anticorpo para PD1, PD-L1 ou CTLA4. Em um aspecto das mesmas modalidades, o câncer é carcinoma pulmonar da célula pequena. Em um outro aspecto, a carboplatina e etoposídeo são usados em combinação.

[0015] Um sumário das modalidades da invenção é descrito em mais detalhes abaixo.

[0016] Nos aspectos, a presente invenção provê métodos para tratar um câncer ou tumor em um paciente para melhorar o microambiente pró-inflamatório através do uso de um protocolo de tratamento organizado compreendendo a administração especificamente cronometrada de um

inibidor de CDK4/6, por exemplo, um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida, em combinação com um agente quimioterapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico que é citotóxico para as células imunoefetoras, e um inibidor imunológico do ponto de checagem. Foi verificado que usando-se um inibidor de CDK4/6 durante um regime de terapia de combinação do agente quimioterapêutico/inibidor imunológico do ponto de checagem, as células imunoefetoras tais como os linfócitos T são protegidos da toxicidade do agente quimioterapêutico e liberados de uma parada transitória do ciclo celular na presença da morte celular imunogênica induzida por quimioterapia, de uma maneira que provê iniciação e ativação significativamente melhorada de uma resposta imune anticâncer e efeito anticâncer do que sem o uso de um inibidor de CDK4/6. Também foi verificado que o uso de um inibidor de CDK4/6 durante um regime de terapia de agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico, a atividade antitumor é aumentada através do ciclo celular independente e mecanismos dependentes, incluindo a redução seletiva das populações de Treg infratumorais, preservação das células imunoefetoras pró-inflamatórias tais como linfócitos de infiltração tumoral, e uma durabilidade aumentada na resposta do tratamento. A inibição controlada de CDK4/6 com um inibidor de CDK4/6, por exemplo um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta, em combinação com um agente quimioterapêutico e inibidor do ponto de checagem imunológico como aqui descrito, provê um aumento significativo nos efeitos antitumor se comparado à administração de um agente quimioterapêutico e inibidor imune do ponto de checagem sozinho, ou a inibição contínua de CDK4/6 com um inibidor de CDK4/6 diariamente dosado, incluindo os inibidores de CDK4/6 de ação mais longa, em combinação com um inibidor imune do ponto de checagem.

[0017] Muitos agentes quimioterapêuticos, por exemplo, mas não limitados a, agentes quimioterapêuticos que inibem a síntese proteica ou

danificam o DNA, tendem ser não específicos e tóxicos às células normais que se dividem rapidamente, incluindo as células imunoefetoras, e toxicidades hematológicas tal como a mielossupressão são um efeito colateral comum do tratamento quimioterapêutico. As células imunoefetoras geralmente requerem a atividade de CDK4/6 para proliferação, isto é, estas são dependentes da replicação de CDK4/6 (ver, Roberts *et al.* Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Cancer Therapy. JNCI 2012;104(6):476-487). Todos os tipos principais de células imunológicas intratumor, por exemplo, as células T CD4+, células T CD8+, células aniquiladoras naturais (NK), e células supressoras derivadas de mieloide (MDSCs), são sensíveis à inibição de CDK4/6. Usando-se um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida durante o tratamento com quimioterapia, as células imunoefetoras, que são sensíveis aos efeitos prejudiciais dos agentes quimioterapêuticos durante a proliferação, são transitoriamente detidas na fase G0/G1 do ciclo celular. Protegendo-se estas células dos efeitos prejudiciais dos agentes quimioterapêuticos, o uso da administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6 conserva a função imunológica, intensifica a ativação da célula T, e aumenta a eficácia dos inibidores do ponto de checagem imunológico, melhorando significativamente a resposta imune anticâncer.

[0018] Nas modalidades ilustrativas não limitantes, os Exemplo 5 e 9, Figs. 10, 11, 19, 20 confirmam que a dosagem especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6 em combinação com um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico, protege seletivamente os infiltrados de células imunológicas infratumorais pró-inflamatórias enquanto diminuindo seletivamente a população infratumoral dos infiltrados anti-inflamatórios tais como as células Treg CD4+/CD25+. Isto indica que a inibição controlada do caminho de CDK4/6 leva a uma perda da função supressora nas células Treg e altera sua capacidade de inibir a proliferação da

célula da T. Novamente, como uma modalidade ilustrativa, o Exemplo 5, Fig. 11 mostra que a proporção de células Treg intratumorais foi 40% menor em animais recebendo uma combinação especificamente cronometrada de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico se comparado aos animais recebendo um agente quimioterapêutico e inibidor do ponto de checagem imunológico sem a dosagem especificamente cronometrada com um inibidor de CDK4/6. Portanto, a incorporação da dosagem especificamente cronometrada com um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida como aqui descrita provê um método alvejado de eliminar células Treg indesejáveis e aumentar os infiltrados de célula efetora imune pró-inflamatória.

[0019] Enquanto a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6 leva a uma redução inicial significativa na proliferação da célula imune (ver o Exemplo 10 onde a redução é maior do que 75%), e a proliferação das células T benéficas em modelos animais são completamente restauradas, tipicamente em pelo menos 1,5, 2, 2,5 ou 3 dias depois. Além disso, esta expressão geral dos genes associados com a ativação do linfócito e supra-regulação da interferon γ da citocina pró-inflamatória é significativamente aumentada (ver os Exemplos ilustrativos não limitantes 12 e 13, Figs. 25 a 31). Comparativamente, os genes associados com os processos metabólicos das espécies de oxigênio imunossupressoras são infra-reguladas, indicando que a parada transitória do ciclo celular nos infiltrados imunes do tumor pode levar à modulação da expressão genética, resultando em um microambiente tumoral pró-inflamatório que é favorável para aumentar a atividade inibidora do ponto de checagem imunológico (ver Exemplo ilustrativo não limitante 14, Figs. 32 a 37).

[0020] De modo importante, a dosagem especificamente cronometrada com um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida em combinação com um agente quimioterapêutico e inibidor do

ponto de checagem imunológico leva a uma durabilidade aumentada da resposta ao tratamento. Um Exemplo ilustrativo não limitante é provido no Exemplo 11, Figs. 23 e 24, que confirma que uma frequência mais alta das células T de memória específica de tumor é observada em modelos tumorais quando um inibidor de CDK4/6 é adicionado a uma terapia de combinação de agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico, neste exemplo ilustrativo, resultando em um aumento de duas vezes na população das células T de memória específica para tumor comparado ao tratamento de combinação com agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico sem um inibidor de CDK4/6. Além disso, o atraso da progressão do tumor é significativamente melhorada usando a dosagem especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida em combinação com um agente quimioterapêutico e inibidor do ponto de checagem imunológico comparado a um tratamento de um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico sem um inibidor de CDK4/6 ou a inibição contínua de CDK4/6 com um inibidor de CDK4/6 diariamente dosado em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico. (Ver o Exemplo 7 e 16, Figs. 14, 15, e 38).

[0021] Portanto, em um aspecto da invenção, a invenção prove um método melhorado de tratar um hospedeiro, por exemplo, um ser humano, com câncer ou um tumor que inclui prover ao paciente uma administração especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de CDK4/6 em combinação com um regime de tratamento de um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, a dosagem do inibidor seletivo de CDK4/6 é especificamente cronometrada antes o uma hora da administração do agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é somente administrado antes ou na hora da administração do agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o tratamento inclui um ciclo de tratamento de múltiplos dias compreendendo

uma fase de indução e uma fase de manutenção, em que a fase de indução inclui a administração especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de CDK4/6, agente de quimioterapia, e um inibidor do ponto de checagem, em que o inibidor seletivo de CDK4/6 é apenas administrado concomitantemente ou antes de, por exemplo, menos do que cerca de 8 horas, menos do que cerca de 7 horas, menos do que cerca de 6, horas, menos do que cerca de 5 horas, menos do que cerca de 4 horas, menos do que cerca de 3 horas, menos do que cerca de 2 horas, menos do que cerca de 1 hora, ou cerca de 30 minutos da administração do agente de quimioterapia; em que a fase de manutenção inclui a administração do inibidor do ponto de checagem sozinho, e em que a fase de manutenção ocorre subsequente a uma ou mais fases de indução. Em uma modalidade, a fase de manutenção inclui a administração de um inibidor do ponto de checagem imunológico uma ou mais vezes. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é um inibidor seletivo de meia vida curta de ação rápida, que prove uma proteção transitória das células imunoefetoras, permitindo a rápida reentrada das células imunoefetoras no ciclo celular permitindo a ativação e proliferação após a dissolução do efeito quimioterapêutico durante a fase de indução. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um agente que é citotóxico ou citostático para as células imunoefetoras, por exemplo, mas não limitado a, um inibidor da síntese proteica, um agente quimioterapêutico que danifica o DNA, um agente de alquilação, um inibidor de topoisomerase, um inibidor da síntese de RNA, um aglutinante complexo do DNA, um agente de alquilação de tiolato, um agente de alquilação guanina, um aglutinante de tubulina, inibidor de DNA polimerase, uma enzima anticancerígena, um inibidor de RAC1, inibidor de timidilato sintase, composto oxazofosforina, um inibidor de integrina tal como cilengitida, camptotecina ou homocamptotecina, antifoliato ou um antimetabólito de foliato, ou combinações dos mesmos.

[0022] Em um outro aspecto da invenção, a invenção provê um

método de aumentar uma população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune infratumoral em um paciente com câncer ou um tumor compreendendo a administração especificamente cronometrada ao paciente, tal como um ser humano, de uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 no decorrer do tratamento com um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico como aqui descrito. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória é aumentada em até 10%, 20%, 30%, 40%, 50% ou mais se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune infratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0023] Em um outro aspecto da invenção, a invenção provê um método de aumentar a ativação da célula T em uma população de infiltrado da célula imune infratumoral em um paciente com câncer ou um tumor, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6, um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico como aqui descrito. Em uma modalidade, a célula T ativada é uma célula T CD4+. Em uma modalidade, a célula T ativada é uma célula T CD8+. Em uma modalidade, as células T ativadas produzem o interferon γ . Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune infratumoral é de cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, ou mais. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene INFG. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL2. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL18. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene LTA. Em uma modalidade, o

inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0024] Em um aspecto da presente invenção, é aqui providido um método de reduzir a população das células T reguladoras (Tregs) em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente sofrendo de câncer compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor CDK4/6, um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico como aqui descrito. Em uma modalidade, a Treg é uma Treg CD4+CD25+. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado na célula intratumoral é diminuída em cerca de 10%, 20%, 30%, 40% ou mais se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor CDK4/6, um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico em um regime terapêutico como aqui descrito. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0025] Em um aspecto da presente invenção, a invenção provê um método de inibir a função imune-supressora das células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6, um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico como aqui descrito. Em uma modalidade, a Treg é uma Treg CD4+CD25+. Em uma modalidade, a função imunossupressora diminuída das células T reguladoras é medida por uma diminuição em Fosfo-Rb. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em pelo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20% ou mais, se comparado às células T reguladoras não tratadas. Em uma modalidade, a função imunossupressora diminuída das células T reguladoras leva à proliferação aumentada das células

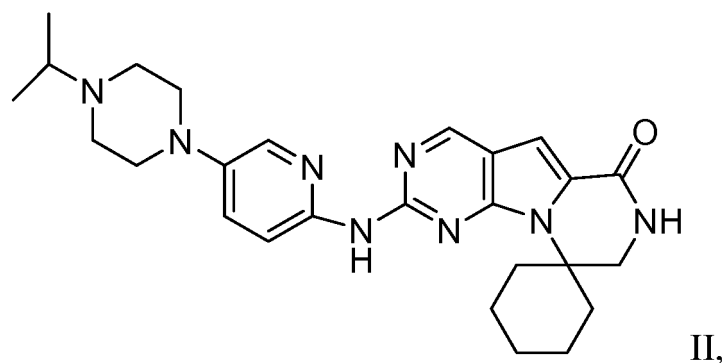
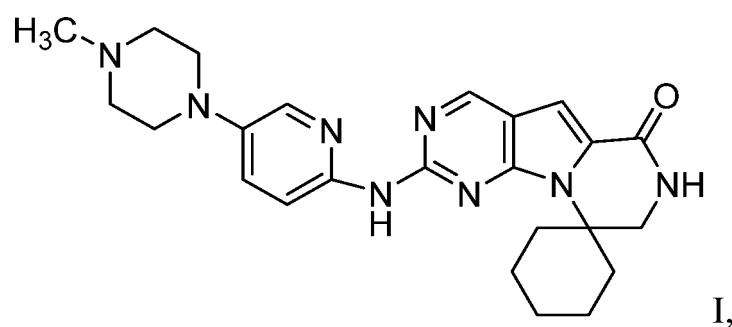
T CD8+, por exemplo, em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50% ou mais se comparado a uma população de infiltrado da célula infratumoral de um paciente que não recebe um inibidor seletivo de CDK4/6 especificamente cronometrado, um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico em um regime terapêutico como aqui descrito. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

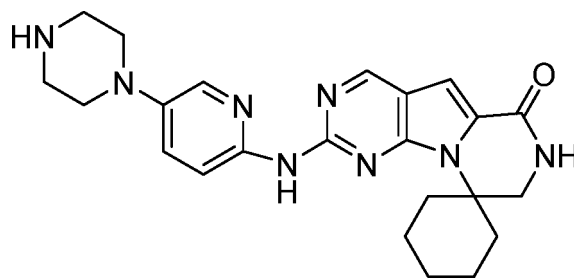
[0026] Em um aspecto da presente invenção, a invenção prove um método de aumentar a geração de células T de memória específica de tumor em um paciente com câncer ou um tumor compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 especificamente cronometrado, um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico como aqui descrito. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontradas no baço do paciente é aumentada em pelo menos aproximadamente 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1% ou mais da população de célula T total. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em pelo menos aproximadamente 0,5%, 1%, 1,5% ou mais do total da população de célula T. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0027] Em um aspecto da presente invenção, a invenção provê um método de proteger as células imunológicas intratumores da quimioterapia em um paciente com câncer ou um tumor compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 especificamente cronometrado, um agente quimioterapêutico, e um inibidor do ponto de checagem imunológico como aqui descrito. A proteção de células imunológicas intratumorais da toxicidade da quimioterapia leva a uma resposta imune antitumor intensificada. Em uma modalidade, as células

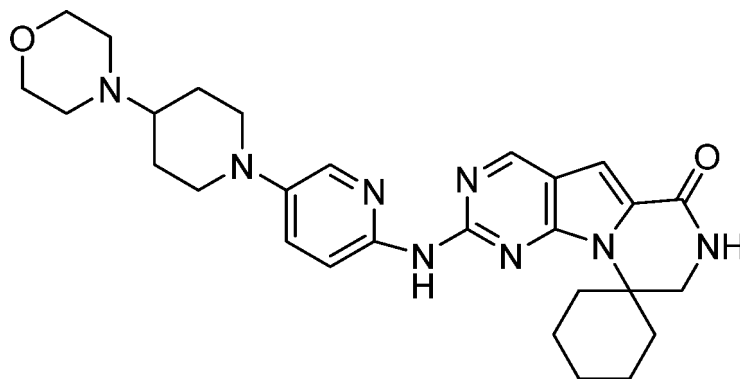
imunológicas intratumorais protegidas são selecionadas das células T CD8+, células T CD4+, células aniquiladoras naturais (NK), células supressoras monocíticas derivadas de mielóide (mMDSCs), e células supressoras granulocíticas derivadas de mielóide (gMDSCs). Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumor é de pelo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, ou 30% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0028] O inibidor de CDK4/6 usado neste regime de tratamento pode ser qualquer inibidor seletivo de CDK4/6 que obtém o propósito desejado, por exemplo, mas não limitados a trilaciclib (G1 Therapeutics, Inc.), ribociclib (Novartis), palbociclib (Pfizer), ou abemaciclib (Eli Lilly). Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é um inibidor seletivo transitório de CDK4/6 de ação rápida e meia-vida curta, por exemplo, selecionado do Composto I (trilaciclib), II, III, ou IV, como aqui descrito, ou uma composição farmacologicamente aceitável, sal, análogo isotópico, ou pró-fármaco desta:





III, ou,



IV.

[0029] Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é o Composto I (trilaciclib), ou uma composição farmacologicamente aceitável, sal, análogo isotópico, ou pró-fármaco desta.

[0030] Como aqui provido, o inibidor seletivo de CDK4/6 é administrado em um regime terapêutico especificamente cronometrada que inclui um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico. O agente quimioterapêutico pode ser qualquer agente quimioterapêutico eficaz ou útil para tratar um câncer, tumores, ou proliferação celular anormal. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é administrado antes de ou concomitantemente com a administração do agente quimioterapêutico de modo que as células imunoefetoras sejam capturadas durante a janela terapêutica do agente quimioterapêutico, reduzindo ou eliminando os efeitos tóxicos dos agentes quimioterapêuticos nas células imunoefetoras. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é administrado ao paciente menos do que cerca de 24 horas, cerca de 20 horas, cerca de 16 horas, cerca de 12 horas, cerca de 8 horas, cerca de 4 horas, cerca de 2,5 horas, cerca de 2 horas, cerca de 1 hora, cerca de ½ hora ou menos, antes do tratamento com o agente quimioterapêutico. Em uma modalidade particular, o inibidor seletivo de CDK4/6 é administrado cerca de

½ hora antes da administração do agente quimioterapêutico. Tipicamente, o inibidor seletivo de CDK4/6 é administrado ao paciente antes do tratamento com o agente quimioterapêutico tal que o inibidor de CDK4/6 atinja níveis sorológicos de pico antes ou durante tratamento o com o agente quimioterapêutico, permitindo a inibição da proliferação das células imunoefetoras, as protegendo deste modo dos efeitos prejudiciais da quimioterapia. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é administrado concomitantemente, ou próximo à, exposição ao agente quimioterapêutico. Alternativamente, o inibidor de CDK4/6 aqui descrito pode ser administrado após a exposição ao agente quimioterapêutico se desejado, para mitigar o dano celular efetor imune associado com à exposição do agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0031] Como aqui considerado, a administração especificamente cronometrada do inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida como aqui descrita pode ser adicionada a qualquer protocolo de terapia de combinação de agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico. Por exemplo, o inibidor de CDK4/6 seletivo de ação rápida e meia vida curta pode ser administrado de modo que as HSPCs dependentes da replicação CDK4/6 e as células imunoefetoras são capturadas na fase G1 durante a exposição dos agentes quimioterapêuticos em que, devido à rápida dissipação do efeito de captura de G1 dos inibidores seletivos de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida aqui descritos, um número significativo de células imunoefetoras entram novamente no ciclo celular e são capazes de replicar e serem ativadas logo depois da exposição ao agente quimioterapêutico quando os agentes quimioterapêuticos que induziram a morte da célula cancerosa e a exposição ao antígeno tumoral é mais alta. Em algumas modalidades, o inibidor seletivo de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta é administrado antes da ou concomitantemente à administração de

um agente quimioterapêutico, em que o agente quimioterapêutico é administrado: por exemplo, nos dias 1 a 3 a cada 21 dias; nos dias de 1 a 3 a cada 28 dias; no dia 1 a cada 3 semanas; no dia 1, dia 8, e dia 15 a cada 28 dias, no dia 1 e dia 8 a cada 28 dias; nos dias 1 e 8 a cada 21 dias; nos dias 1 a 5 a cada 21 dias; 1 dia por semana por 6 a 8 semanas; nos dias 1, 22, e 43; dias 1 e 2 semanalmente; dias 1 a 4 e 22 a 25; 1 a 4; 22 a 25, e 43 a 46; e regimes quimioterapêuticos de tipos similares. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é administrado antes da ou concomitantemente a pelo menos uma administração do agente quimioterapêutico durante um regime de tratamento quimioterapêutico. Em uma modalidade, o CDK4/6 seletivo de ação rápida e meia vida curta é administrado antes de ou concomitantemente com uma ou mais administrações do agente quimioterapêutico durante um regime do tratamento quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é administrado antes da ou concomitantemente a cada administração do agente quimioterapêutico durante um regime do tratamento quimioterapêutico.

[0032] A presente invenção inclui a administração de um inibidor do ponto de checagem imunológico. Os inibidores do ponto de checagem imunológico são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, mas não são limitados aos inibidores PD-1, inibidores PD-L1, e inibidores CTLA-4, e outros como aqui descrito, e em que o inibidor pode ser uma molécula pequena, um anticorpo, outra proteína, ou agente biológico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado concomitantemente com a administração do inibidor de CDK4/6 e agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado concomitantemente com a administração do inibidor de CDK4/6 e agente quimioterapêutico, e depois administrado em intervalos regulares em seguida, por exemplo, de uma vez por semana, duas

vezes por semana, três vezes por semana ou mais, de modo a manter o efeito inibidor do ponto de checagem imunológico. Em outras modalidades, o inibidor do ponto de checagem imunológico pode ser administrado de acordo com um ciclo terapêutico pré-determinado, por exemplo no dia 1 de um ciclo de 21 dias, dia 1, 8, e 15 de um ciclo de 21 dias, e assim por diante.

[0033] Em um aspecto da invenção, é provido um método para tratar um câncer em um paciente compreendendo administrar ao paciente um regime de dosagem que inclui a administração de um agente quimioterapêutico em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. O inibidor de CDK4/6 é administrado e, uma maneira especificamente cronometrada antes ou concomitantemente à administração do agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado antes da ou concomitantemente a cada administração do agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado antes da ou concomitantemente a pelo menos uma administração do agente quimioterapêutico e um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado antes da ou concomitantemente a cada administração do agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado ao paciente uma ou mais vezes em combinação com o agente quimioterapêutico e inibidor de CDK4/6 durante uma fase inicial de indução. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado ao paciente uma ou mais vezes em combinação com o agente quimioterapêutico e o inibidor de CDK4/6 durante uma fase de indução, e uma ou mais vezes sozinho, por exemplo, sem a administração concomitante de um agente quimioterapêutico e inibidor de CDK4/6, durante uma fase de manutenção. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0034] Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é administrado antes de ou concomitantemente a cada administração de um agente quimioterapêutico, por exemplo, durante um protocolo quimioterapêutico padrão, tal como, por exemplo, um ciclo de 21 dias, e o inibidor do ponto de checagem é administrado no dia 1. Após a cessação do protocolo de quimioterapia padrão, o inibidor do ponto de checagem imunológico é novamente administrado sozinho em uma dose de manutenção. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é novamente administrado uma vez, duas vezes, três vezes, um semana, ou mais, por pelo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou 16 semanas, ou mais. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem é administrado uma vez a cada 21 dias. Em uma modalidade, tanto a fase de indução quanto a fase de manutenção são repetidas pelo menos 2 vezes, pelo menos 3 vezes, pelo menos 4 vezes ou mais. Em uma modalidade, a fase de indução é repetida pelo menos 4 vezes, e a fase de manutenção é repetida quatro ou mais vezes, por exemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais vezes. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0035] Como aqui considerado, um inibidor de CDK4/6, por exemplo, um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta, que é especificamente cronometrado como aqui descrito é administrado em combinação com um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-1, ou um inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado concomitantemente com a administração do agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado subsequente à administração do inibidor de CDK4/6 e o agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o

inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez, duas vezes, três vezes, ou mais durante o ciclo quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0036] Também é aqui considerada a administração especificamente cronometrada de um CDK4/6 inibidor em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico tal um inibidor de PD-L1, inibidor de PD-1, ou inibidor de CTLA-4, em que a combinação de inibidor de CDK4/6/inibidor do ponto de checagem imunológico é administrada para manter a resposta da célula efetora imune após o final de um regime de tratamento de inibidor de CDK4/6 /agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico. Por exemplo, após o término de regime de tratamento de um inibidor de CDK4/6 /agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico (isto é, uma fase de indução), um inibidor em combinação de CDK4/6 com o inibidor do ponto de checagem imunológico pode ser administrado ao paciente em intervalos periódicos para manutenção da resposta da célula efetora imune (isto é, uma fase de manutenção). Em uma modalidade, o regime de manutenção do inibidor de CDK4/6/inibidor do ponto de checagem imunológico combinação é administrado pelo menos uma ou mais vezes após a cessação do regime terapêutico original. Em uma modalidade, o regime de manutenção é administrado uma vez por semana, duas vezes em um mês, uma vez ao mês, uma vez a cada seis semanas, ou de vez em quando como necessário. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0037] Em alguns aspectos, após o término de um regime de tratamento de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico (isto é, uma fase de indução), o inibidor do ponto de checagem imunológico sozinho pode ser administrado ao paciente em intervalos periódicos para a manutenção da resposta da célula efetora imune

(isto é, uma fase de manutenção).

[0038] Como aqui considerado, o paciente pode ter um tipo de câncer, tumor, ou proliferação celular anormal. Em uma modalidade, o paciente tem um câncer independente da replicação de CDK4/6. O câncer independente da replicação de CDK4/6 pode ser um de, mas não limitados a, câncer pulmonar de célula pequena, câncer de mama triplo negativo, câncer de cabeça e pescoço positivo para HPV, retinoblastoma, câncer de bexiga negativo para Rb, câncer de próstata negativo para Rb, osteossarcoma, ou câncer cervical. Em uma modalidade, o paciente tem carcinoma pulmonar da célula pequena.

[0039] Em uma modalidade, o paciente tem um câncer dependente da replicação de CDK4/6. O câncer dependente da replicação de CDK4/6 pode ser um de, mas não limitados a, carcinoma pulmonar de célula que não pequena, câncer de mama positivo para Rb, câncer de cólon, câncer ovariano, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de próstata, e glioblastoma. Em uma modalidade, o câncer dependente da replicação de CDK4/6 é um câncer de mama positivo para Rb. Em uma modalidade, o câncer dependente da replicação de CDK4/6 é carcinoma pulmonar de célula que não pequena.

[0040] Em uma modalidade, o paciente tem um câncer que expressa PD-L1. Em uma modalidade, o câncer que expressa PD-L1 é selecionado de um carcinoma pulmonar da célula pequena, carcinoma pulmonar de célula que não pequena, câncer de bexiga, carcinoma da célula renal, câncer gástrico, câncer de cabeça de pescoço, mesotelioma, carcinoma da célula Merkel, tumores ovarianos, melanomas, ou outros tumores sólidos.

[0041] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de bexiga, câncer gastroesofágico, sarcoma de tecido mole, câncer de vesícula colangio/biliar, câncer ovariano, ou câncer cervical.

[0042] Em uma modalidade, o paciente tem câncer pulmonar de célula pequena e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, etoposídeo, e topotecano, ou

uma combinação dos mesmos, em combinação com a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6 e também um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I e o inibidor do ponto de checagem imunológico é selecionado de um inibidor de PD-L1, inibidor de PD-1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é etoposídeo. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e etoposídeo. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é topotecano.

[0043] Em uma modalidade, o paciente tem melanoma e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em dacarbazina, temozolomida, nab-paclitaxel, paclitaxel, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina, vinblastina, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1, inibidor de PD-1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é dacarbazina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é temozolomida. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é nab-paclitaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é paclitaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina. Em uma modalidade, o agente

quimioterapêutico é vinblastina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um fármaco de platina.

[0044] Em uma modalidade, o paciente tem carcinoma da célula renal e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em vinblastina, floxuridina, 5-fluorouracila (5-FU), capecitabina, e gencitabina, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é selecionado de um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-1, e um inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é vinblastina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é floxuridina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é capecitabina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é gencitabina.

[0045] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de bexiga e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, oxaliplatina, cisplatina, fluorouracila, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorubicina, gencitabina, paclitaxel, ou uma combinação dos mesmos em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é selecionado de um PD-L1, inibidor de PD-1, e um inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime

terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo mitomicina e 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e gencitabina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, vinblastina e doxorrubicina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, e vinblastina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e paclitaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina.

[0046] Em uma modalidade, o paciente tem carcinoma urotelial e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, fluorouracila, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorrubicina, gencitabina, paclitaxel, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é selecionado de um inibidor de PD-L1, inibidor de PD-1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo mitomicina e 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e gencitabina. Em uma

modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, vinblastina e doxorrubicina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, e vinblastina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e paclitaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina.

[0047] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de mama e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, oxaliplatina, cisplatina, doxorrubicina, 5-fluorouracila, paclitaxel, ciclofosfamida, gencitabina ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1, inibidor de PD-1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e gencitabina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é doxorrubicina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é ciclofosfamida. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é paclitaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina.

[0048] Em uma modalidade, o paciente tem câncer colorretal e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em 5-fluorouracila, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, trifluridino, e

tipiracila, ou uma combinação dos mesmos em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1, inibidor de PD-1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é capecitabina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo trifluridino e tipiracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é irinotecano. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina.

[0049] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de próstata resistente à castração e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, e estramustina, ou uma combinação dos mesmos em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1, inibidor de PD-1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é docetaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cabazitaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é mitoxantrona. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é estramustina.

[0050] Em uma modalidade, o paciente tem tumores que expressam PD-L1 e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, gencitabina,

etoposídeo, 5-fluorouracila, paclitaxel, oxaliplatina, e topotecano, ou uma combinação dos mesmos em combinação com o Composto I e atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é etoposídeo. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e etoposídeo. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é topotecano. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é doxorrubicina.

[0051] Em um aspecto da presente invenção, é providido um método para tratar um paciente tendo câncer compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução e uma fase de manutenção, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6, administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico; em que o inibidor de CDK4/6 é administrado antes ou concomitantemente à administração do agente quimioterapêutico; e em que o agente quimioterapêutico é citotóxico às células imunoefetoras; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente pelo menos uma dose de uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0052] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena compreendendo

administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 1 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz do etoposídeo nos dias 1, 2, e 3 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 nos 1, 2, e 3 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0053] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 2 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de etoposídeo nos dias 2, 3, e 4 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 nos dias 1 a 4 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia

vida curta.

[0054] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de topotecano nos dias 1 a 5 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 nos dias de 1 a 5 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0055] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de topotecano nos dias 2 a 6 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1 a 6 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o

Composto I.

[0056] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer de mama Estágio IV triplo negativo compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 1 e dia 8 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de gencitabina no dia 1 e dia 8 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 no dia 1 e dia 8 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0057] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer de mama no Estágio IV triplo negativo compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 2 e dia 9 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de gencitabina no dia 2 e dia 9 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 no dia 1, dia 2, dia 8 e dia 9 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, é provido um método para

tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, em que a fase de indução pode ser repetida até 4 vezes, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de etoposídeo nos dias 1, 2, e 3 de cada ciclo de 21 dias; administrando atezolizumab no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e administrando um inibidor de CDK4/6 nos dias 1, 2, e 3 de cada ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar atezolizumab no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução final. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0058] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, em que a fase de indução pode ser repetida até 4 vezes, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 2 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de etoposídeo nos dias 2, 3, e 4 de cada ciclo de 21 dias; administrando atezolizumab no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e administrando um inibidor de CDK4/6 nos dias de 1 a 4 de cada ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar atezolizumab no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução final. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0059] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena avançado ou metastático

não escamoso compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, em que a fase de indução pode ser repetida até 4 vezes, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de pemetrexed no dia um de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de pembrolizumab no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de pembrolizumab no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução final. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0060] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena estágio IIIB ou Estágio IV não escamoso sem aberrações genéticas EGFR ou ALK alvejáveis compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, em que a fase de indução pode ser repetida até 4 vezes, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 2 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de pemetrexed no dia 2 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de pembrolizumab no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1 e 2 de cada ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de pembrolizumab no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase final de indução. Em uma

modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0061] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer colorretal recidivo ou refratário metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de irinotecano no dia 1 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 no dia 1 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0062] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer colorretal recidivo ou refratário metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de irinotecano no dia 2 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1 e 2 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de

CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0063] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer colorretal recidivo ou refratário metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 6 semanas e uma fase de manutenção de 6 semanas, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de irinotecano nos dias 1, 8, 15, e 22 do ciclo de 6 semanas; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo de 6 semanas; e administrando um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 e 22 do ciclo de 6 semanas, e a fase de manutenção compreendendo administrar uma quantidade eficaz do ponto de checagem nos dias 1 e 22 do ciclo de 6 semanas, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0064] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer colorretal recidivo ou refratário metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 6 semanas e uma fase de manutenção de 6 semanas, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de irinotecano nos dias 2, 9, 16, e 23 do ciclo de 6 semanas; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 do ciclo de 6 semanas; e administrando um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 e 22 do ciclo de 6 semanas, e a fase de manutenção compreendendo administrar uma quantidade eficaz do ponto de checagem dias 1 e 22 do ciclo de 6 semanas, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0065] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer ovariano recorrente sensível à platina compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, em que a fase de indução pode ser repetida até 6 vezes, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de docetaxel no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase final de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0066] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer ovariano recorrente sensível à platina compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, em que a fase de indução pode ser repetida até 6 vezes, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 2 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de docetaxel no dia 2 de cada ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1 e 2 de cada ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 de cada ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias,

em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase final de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0067] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pancreático metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 14 dias e uma fase de manutenção de 14 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz da combinação de 5-FU e leucovorina nos dias 1 e 2 do ciclo de 14 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de oxaliplatina no dia 1 do ciclo de 14 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de irinotecano no dia 1 do ciclo de 14 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1 e 2 do ciclo de 14 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 14 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 14 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0068] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pancreático metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 14 dias e uma fase de manutenção de 14 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz da combinação de 5-FU e leucovorina nos dias 2 e 3 do ciclo de 14 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de oxaliplatina no dia 2 do ciclo de 14 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de irinotecano no dia 2 do ciclo de 14 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias 1 a 3 do ciclo de 14 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz

de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 14 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 14 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pancreático metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 28 dias e uma fase de manutenção de 28 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de gencitabina nos dias 1, 8, e 15 do ciclo de 28 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de abraxano nos dias 1, 8, e 15 do ciclo de 28 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor de CDK4/6 nos dias 1, 8, e 15 do ciclo de 28 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 28 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 28 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0069] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo câncer pancreático metastático compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 28 dias e uma fase de manutenção de 28 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de gencitabina nos dias 2, 9, e 16 do ciclo de 28 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de abraxano nos dias 2, 9, e 16 do ciclo de 28 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor de CDK4/6 nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 do ciclo

de 28 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 28 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 28 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0070] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo um sarcoma de tecido mole compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de doxorubicina no dia 1 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de ifosfamida nos dias de 1 a 4 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias de 1 a 4 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

[0071] Em uma modalidade, é provido um método para tratar um paciente tendo um sarcoma de tecido mole compreendendo administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias, a fase de indução compreendendo: administrar ao paciente uma quantidade eficaz de doxorubicina no dia 2 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade eficaz de ifosfamida nos dias de 2 a 5 do ciclo de 21 dias; administrar ao paciente uma quantidade

eficaz de um inibidor de CDK4/6 nos dias de 1 a 5 do ciclo de 21 dias; e administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias; e a fase de manutenção compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz do inibidor do ponto de checagem imunológico no dia 1 do ciclo de 21 dias, em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[0072] Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida dosado como aqui descrito é combinado em uma forma de dosagem única com um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[0073] Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é combinado em uma forma de dosagem única com o inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor de CTLA-4 é ipilimumab (Yervoy[®]).

[0074] Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é combinado em uma forma de dosagem única com o inibidor de PD-1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é nivolumab (Opdivo[®]). Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é pembrolizumab (Keytruda[®]).

[0075] Em uma modalidade, o paciente ou hospedeiro é um mamífero, incluindo um ser humano.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DAS FIGURAS

[0076] A Fig. 1 descreve a taxa de crescimento de tumor durante 100 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o

tratamento com (1) veículo, (2) Composto I (100 mg/kg), (3) oxaliplatina, (4) PD-L1 anti-camundongo, (5) Composto I + oxaliplatina, (6) oxaliplatina (administrado nos dias 1, 8, e 15) e anti-camundongo PD-L1 (administrado nos dias 1, 4, 8, e 11), e (7) Composto I + oxaliplatina (administrado nos dias 1, 8, 15) + anti-camundongo PD-L1 (administrado nos dias 1, 4, 8, e 11). O eixo geométrico x representa a duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa um volume de tumor medido em mm³.

[0077] A Fig. 2 descreve a sobrevivência global durante 100 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o tratamento com (1) veículo, (2) Composto I (100 mg/kg), (3) oxaliplatina, (4) anti-camundongo PD-L1, (5) Composto I + oxaliplatina, (6) oxaliplatina (administrado nos dias 1, 8, e 15) e anti-camundongo PD-L1 (administrado nos dias 1, 4, 8, e 11), e (7) Composto I + oxaliplatina (administrado nos dias 1, 8, 15) + anti-camundongo PD-L1 (administrado nos dias 1, 4, 8, e 11). O eixo geométrico x representa duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa a sobrevivência em por cento.

[0078] A Fig. 3 descreve o horário de dosagem para os estudos de xenoenxerto como descrito nos Exemplo 2 e Exemplo 3. Aos camundongos foi dado um dos horários de dosagem de quimioterapia/inibidor do ponto de checagem com ou sem Composto I. Especificamente, o inibidor do ponto de checagem foi dado somente durante o tratamento com quimioterapia (I), somente depois do tratamento com quimioterapia (M) ou durante e depois o tratamento com quimioterapia (IM) até a resposta completa ou terminação animal. Nas coortes experimentais, o Composto I foi dado 30 minutos antes do tratamento com quimioterapia.

[0079] A Fig. 4 descreve a taxa de crescimento de tumor durante 100 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o tratamento com (1) veículo, (2) oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (3) Composto I + oxaliplatina +

camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (4) oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (5) Composto I + oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (6) oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem, e (7) Composto I + oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem como descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x representa a duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa um volume de tumor medido em mm³.

[0080] A Fig. 5 descreve a sobrevivência global em 100 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o tratamento com (1) veículo, (2) oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (3) Composto I + oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (4) oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (5) Composto I + oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (6) oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem, e (7) Composto I + oxaliplatina + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem como descrito no Exemplo 2. O eixo geométrico x representa a duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa a sobrevivência em por cento. * igual a $p \leq 0,05$.

[0081] A Fig. 6 descreve a taxa de crescimento de tumor durante 60 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o tratamento com (1) veículo, (2) oxaliplatina + camundongo anti-PD-I durante o horário de dosagem (IM), e (3) Composto I + oxaliplatina + camundongo anti-PD-I durante o horário de dosagem (IM) como descrito no Exemplo 3. O eixo geométrico x representa duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa o volume de tumor medido em mm³.

[0082] A Fig. 7 descreve a sobrevivência global em 60 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o tratamento com (1)

veículo, (2) oxaliplatina + camundongo anti-PD-I durante o horário de dosagem (IM), e (3) Composto I + oxaliplatina + camundongo anti-PD-I durante o horário de dosagem (IM) como descrito no Exemplo 3. O eixo geométrico x representa a duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa a sobrevivência em por cento.

[0083] A Fig. 8 descreve a taxa de crescimento de tumor durante 30 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o tratamento com (1) veículo, (2) 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (3) Composto I + 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (4) 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (5) Composto I + 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (6) 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem, e (7) Composto I + 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem como descrito no Exemplo 4. O eixo geométrico x representa a duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa o volume de tumor medido em mm³.

[0084] A Fig. 9 descreve a sobrevivência global em 30 dias em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico após o tratamento com (1) veículo, (2) 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (3) Composto I + 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o horário de dosagem (IM), (4) 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (5) Composto I + 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (M) horário de dosagem, (6) 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem, e (7) Composto I + 5-FU + camundongo anti-PD-LI durante o (I) horário de dosagem como descrito no Exemplo 4. O eixo geométrico x representa a duração do estudo medida em dias e o eixo geométrico y representa a sobrevivência em por cento.

[0085] A Fig. 10 descreve a porcentagem de células CD4+ T quando camundongos que carregam tumor MC38 foram tratados com veículo,

oxaliplatina + anti-PPD-L1, ou oxaliplatina + anti-PD-L1 de camundongo + Composto I como analisado a partir de uma análise citométrica de fluxo. Os tumores foram coletados nos infiltrados de células imunes 5 dias depois do tratamento final para análise como descrito no Exemplo 5. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média) e as estatísticas foram avaliadas usando ANOVA de uma via (** $p < 0,01$ e **** $p < 0,0001$). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa as células T CD4+ medidas como uma porcentagem.

[0086] A Fig. 11 descreve a porcentagem de células T CD4+ quando os camundongos que carregam tumor MC38 foram tratados com veículo, oxaliplatina + camundongo anti-PPD-L1, ou oxaliplatina + anti-PD-L1 de camundongo + Composto I como analisado pela análise citométrica de fluxo. Os tumores foram coletados nos infiltrados de células imunes 9 dias depois do tratamento final para análise como descrito no Exemplo 5. As barras de erro padrão representam SEM (erro padrão da média) e estatísticas foram avaliadas utilizando ANOVA de uma via (** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa as células T CD4+ medidas como uma porcentagem.

[0087] A Fig. 12 descreve a concentração de IL-2 após um estímulo do esplenócito *ex vivo* em camundongos C57BL/6 como descrito no Exemplo 6. Aos camundongos foram administradas 3 doses IP diárias do veículo, 5-FU, ou 5-FU + Composto I, e de dois a sete dias depois do final tratamento, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os baços foram coletados. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média) e as estatísticas foram avaliadas usando ANOVA de duas vias (* $p < 0,05$). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa a concentração de IL-2 medida em pg/mL.

[0088] A Fig. 13 descreve a concentração de IFN γ após o estímulo do

esplenócito *ex vivo* em camundongos C57BL/6 como descrito no Exemplo 6. Aos camundongos foram administrados 3 doses IP diárias de veículo, 5-FU, ou 5-FU + Composto I, e de dois a sete dias depois do tratamento final, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os baços foram coletados. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média) e as estatísticas foram avaliadas using ANOVA de duas vias (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa a concentração de IFN γ medida em pg/ml.

[0089] A Fig. 14 e Fig. 15 descrevem o crescimento de um tumor CT26 em um camundongo como descrito no Exemplo 7. Os camundongos foram tratados com o Composto I (IP, 100 mg/kg, x 3 na semana), anti-PD-L1 (IP, 5 mg/animal, duas vezes na semana até o fim), e/ou oxaliplatina (IP 10 mg/kg, x 3 na semana), e os tumores foram avaliados. O eixo geométrico x representa a duração do estudo em dias e o eixo geométrico y representa o volume de tumor em mm³.

[0090] A Fig. 16 descreve a ativação das células T CD4+ em camundongos C5BL/6 que carregam um tumor MC38 como descrito no Exemplo 8. Os camundongos foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e o anti-PD-L1 de camundongo (clone 10F,9G2, 100 μ g/camundongo, IP) (1) com Composto I (100 mg/kg, IP) (TOP) ou (2) sem Composto I (OP) por quatro dias. Vinte e quatro horas depois da última dose, os camundongos foram submetidos à eutanásia e seus baços foram coletados. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa as células T CD4+ ativadas medidas como uma porcentagem.

[0091] A Fig. 17 descreve a ativação das células T CD8+ nos camundongos C5BL/6 que carregam um tumor MC38 como descrito no Exemplo 8. Os camundongos foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e o anti-PD-L1 de camundongo (clone 10F,9G2, 100 μ g/camundongo, IP) (1)

com Composto I (100 mg/kg, IP) (TOP) ou (2) sem Composto I (OP) por quatro dias. Vinte e quatro horas depois da última dose, os camundongos foram submetidos à eutanásia e seus baços foram coletados. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa as células T CD8+ ativadas medidas como uma porcentagem.

[0092] A Fig. 18 descreve a proliferação em por cento das células T CD8+ na presença ou ausência das Tregs como descrito no Exemplo 8. Os camundongos foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e o anti-PD-L1 de camundongo (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) (1) com Composto I (100 mg/kg, IP) (TOP) ou (2) sem Composto I (OP) por quatro dias. Vinte e quatro horas depois da última dosagem, os camundongos foram submetidos à eutanásia e seus baços foram coletados. Os esplenócitos foram estimulados *ex vivo* com anticorpos anti-CD3/CD28 por 72 horas e depois tingidos com anticorpos IL-2 para análise citométrica de fluxo. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa as células que expressam IL-2 medidas como uma porcentagem.

[0093] A Fig. 19 descreve a fosforilação *ex vivo* de Rb nas Tregs isoladas dos camundongos C57BL/6 como descrito no Exemplo 9. As Tregs CD4+CD25+ foram purificadas dos baços usando um processo de separação com base em grânulo magnético de duas etapas-depleção de todas as células que não CD4+ seguido pela seleção positiva das células CD25+. As Tregs purificadas foram cultivadas *ex vivo* com anticorpos anti-CD3/CD8 e IL-2 por 48 horas com 0, 250, ou 1000 nm de Composto I. As Tregs cultivadas foram depois tingidas com CD4, Foxp3, e os anticorpos fosfo-Rb para análise citométrica de fluxo. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa a concentração nanomolar de Composto I e o eixo geométrico y representa as células fosfo-Rb⁺ medidas

como uma porcentagem.

[0094] A Fig. 20 representa a proliferação *ex vivo* das células T CD8+ nas presentes Tregs tratadas com o Composto I como descrito no Exemplo 9. Os camundongos foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e anti-PD-L1 de camundongo (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) (1) com Composto I (100 mg/kg, IP) (TOP) ou (2) sem Composto I (OP) por quatro dias. Vinte e quatro horas depois da última dose, os camundongos foram submetidos à eutanásia e seus baços foram coletados. As células foram tingidas com anticorpos anti-CD4 e CD8, e a proliferação da célula T foi avaliada através da diluição da intensidade de fluorescência média de CFSE nas células T CD4-CD8+ através da análise citométrica de fluxo. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa a concentração nanomolar do Composto I e o eixo geométrico y representa a proliferação das células T CD8+ medida como uma porcentagem.

[0095] A Fig. 21 e Fig. 22 descrevem a inibição transitória da proliferação das células imunológicas intratumor em camundongos C57Bl/6 que carregam o tumor MC38 como descrito no Exemplo 10. Os camundongos foram tratados com uma dose do Composto I (100 mg/kg, IP) seguido por EdU (200 µg/camundongo, IP) incorporação de 6 a 48 horas depois do tratamento com Composto I. Os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores coletados para análise. As células imunológicas foram submetidas à rotulação com anticorpo para as seguintes populações de células imunes: (1) células T CD8+; (2) células T CD4+; (3) Tregs; (4) NK; (5) células supressoras derivadas de mielóide monocítico (mMDSCs); (6) células supressoras derivadas de mielóide granulocítico (gMDSCs); e (7) macrófagos. A incorporação de EdU foi detectada pela química click seguida pela análise citométrica de fluxo. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa o tempo de tratamento em horas e o eixo geométrico y representa as células EdU+ medidas como uma

porcentagem.

[0096] As Fig. 23 e Fig. 24 descrevem a geração aumentada de células T específicas de tumor em camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 como descrito no Exemplo 11. Os camundongos foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e anti-PD-L1 de camundongo (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) com Composto I (TOP) ou sem (OP) (100 mg/kg, IP) por 58 dias após o horário IM mostrado na Figura 3. Os camundongos foram submetidos à eutanásia e seus baços (Fig. 23) e sangue periférico (Fig. 24) foram coletados para análise. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa as células T específicas de tumor medidas como uma porcentagem.

[0097] As Fig. 25, Fig. 26, e Fig. 27 descrevem a supra-regulagem dos genes que regulam positivamente a expressão de gama interferon em camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 como descrito no Exemplo 12. Os camundongos foram tratados com duas doses semanais de Composto I (100 mg/kg, IP). Um dia depois da última dose, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados para análise. A análise da expressão genética para Il2 (Fig. 25), Il18 (Fig. 26), e Lta (Fig. 27) foi realizada em tumores inteiros usando o Painel PanCancer Imune Profiling. As barras de erro representam o SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa os valores de expressão normalizados e transformados de Log2 para os genes selecionados.

[0098] As Fig. 28, Fig. 29, Fig. 30, e Fig. 31 descrevem a supra-regulagem da expressão genética de gama interferon em camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 como descrito no Exemplo 13. Os camundongos foram tratados com: Composto I (100 mg/kg, IP) (Fig. 28); oxaliplatina (100 mg/kg, IP) com (TO) ou sem (O) Composto I (100 mg/kg,

IP) (Fig. 29); anti-PD-L1 (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) com (TP) ou sem (P) Composto I (100 mg/kg, IP) (Fig. 30); e tanto a oxaliplatina (100 mg/kg, IP) quanto anti-PD-L1 (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) com (TOP) ou sem (OP) Composto I (100 mg/kg, IP) (Fig. 31) por oito dias. Vinte e quatro horas depois da dose final, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados para análise. A análise da expressão genética foi realizada em tumores integrais usando o Painel the PanCancer Imune Profiling. As barras de erro representam o SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa os valores de expressão normalizados e transformados em Log₂ para Ifng.

[0099] As Fig. 32, Fig. 33, Fig. 34, Fig. 35, Fig. 36, e Fig. 37 descrevem a subregulação dos genes com relação ao metabolismo das espécies de oxigênio reativo em camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 como descrito no Exemplo 14. Os camundongos foram tratados com duas doses semanais do Composto I (100 mg/kg, IP). Um dia depois da última dose, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados para análise. A análise da expressão genética para Cdku1a (Fig. 32), Cxcl1 (Fig. 33), Il6 (Fig. 34), Il10 (Fig. 35), Il19 (Fig. 36), e Ptgs2 (Fig. 37) foi realizada em tumores inteiros usando o Painel PanCancer Imune Profiling. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa as condições de tratamento e o eixo geométrico y representa os valores de expressão normalizados e transformados em Log₂ para os genes selecionados.

[00100] A Fig. 38 descreve o crescimento de um tumor MC38 em um tratamento contínuo em camundongos com Composto I (diariamente x 28) com ou sem anti-PD-L1 (duas vezes por semana x 2). O eixo geométrico x representa a duração do estudo nos dias e o eixo geométrico y representa o volume de tumor em mm³.

[00101] As Fig. 39 e Fig. 40 descrevem a proliferação da célula imune intratumor em camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 tratados com o Composto I como descrito no Exemplo 15. As barras de erro representam SEM (erro padrão da média). O eixo geométrico x representa o tipo de célula imune intratumor e o eixo geométrico y representa a proliferação medida como uma porcentagem.

[00102] A Fig. 41 descreve um fluxograma resumindo a estrutura organizacional do estudo clínico esboçado no Exemplo 17. O teste clínico é organizado em duas fases: uma fase de indução que pode ser repetida até quatro vezes, e uma fase de manutenção. O Composto I ou placebo é combinado com uma terapia de etoposídeo/carboplatina/atezolizumab (E/P/A) durante a fase de indução. Somente o atezolizumab é dosado durante a fase de manutenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[00103] Foi surpreendente e inesperadamente verificado que a adição de um inibidor de CDK 4/6 em um regime de dosagem muito específico para a combinação de quimioterapia com um inibidor do ponto de checagem provê resultados superiores no tratamento de um tumor ou câncer. A verificação inesperada é que a administração especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de CDK 4/6 durante a administração da porção de quimioterapia da terapia de combinação tripla tem um efeito profundo nas células imunológicas no microambiente cancerígeno. O resultado é notável em que a administração cronometrada muito específica do inibidor seletivo de meia vida curta de ação rápida de CDK 4/6 provê um ou mais de: proteção dos infiltrados da célula imunotumoral de danos, uma durabilidade aumentada da resposta imune por intermédio de uma frequência mais alta de células T de memória específica de tumor, uma diminuição mais profunda nas células Treg intratumorais imuno supressoras; e/ou uma mudança na expressão genética dos agentes pró-inflamatórios. A expressão dos genes funcionalmente

enriquecidos para a ativação do linfócito e supra-regulação da citocina interferon- γ pró-inflamatória é significativamente aumentada. Em paralelo, vários genes envolvidos nos processos metabólicos das espécies de oxigênio reativo imunossupressores são sub-regulados. Estas verificações indicam que a administração cronometrada específica de um inibidor de CDK 4/6, por exemplo um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta, leva à modulação da expressão genética, resultando em um microambiente tumoral pró-inflamatório que é favorável pra aumentar a atividade inibidora do ponto de checagem. Esta melhora provê um avanço significativo no estado da técnica do tratamento do câncer.

[00104] Os exemplos não limitantes dos Inibidores de CDK4/6 aqui considerados para o uso, são por exemplo, mas não limitados a, Compostos I, II, III, e IV, que são inibidores da cinase (CDK)4/6 dependente de ciclina altamente potentes, seletivos e reversíveis que transitoriamente produzem uma parada no ciclo celular G0/G1 de HSPCs e células imunoefetoras. Estas células são dependentes da CDK4/6 para proliferação e são retidas na fase G0/G1 do ciclo celular na exposição, por exemplo, ao Composto I. Quando as HSPCS e outras células imunoefetoras são transitoriamente retidas em G0/G1, estas são mais resistentes aos efeitos que danificam o DNA da quimioterapia, reduzindo deste modo a toxicidade da célula imune subsequente. Além disso, foi verificado que o uso de um inibidor de CDK4/6 em combinação com um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico para o tratamento d câncer aumenta a resposta imune anticâncer. Através da cronometragem específica da administração do inibidor de CDK4/6, as células imunoefetoras são protegidas de um dano do agente quimioterapêutico, e são deixadas entrar novamente na replicação celular logo depois dos efeitos nocivos ao DNA do agente quimioterapêutico terem se dissipado, provendo uma responsividade imune melhorada quando comparado estratégias usando os Inibidores de CDK4/6 que são administrados de uma

maneira diária, o que resulta na inibição completa e durável da CDK4/6.

[00105] As tentativas iniciais das imunoterapias focaram no uso das citocinas em combinação com quimioterapia, as então chamadas “químioimunoterapias.” Este método, contudo, foi dificultado pelas altas taxas de toxicidade sem a melhora significativa nos resultados de sobrevivência (Atzpodien, J.; Kirchner, H.; Rebmann, A.; Soder, M.; Gertenbach, A.; Siebels, M.; Roigas, J.; Raschke, R.; Salm, S.; Schwindi, B.; *et al.* Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunoterapia in advanced renal cell carcinoma: Results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunoterapia Group (DGCIN). *Br. J. Cancer* 2006, 95, 463–469). Curiosamente, as terapias de citocina proveram um benefício robusto apenas em um subconjunto de pacientes, principalmente naqueles que desenvolveram uma evidência clínica ou sorológica da autoimunidade (Gogas, H.; Ioannovich, J.; Dafni, U.; Stavropoulou-Giokas, C.; Frangia, K.; Tsoutsos, D.; Panagiotou, P.; Polyzos, A.; Papadopoulos, O.; Stratigios, A.; *et al.* Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 709–718). Outros agentes de imunomodulação foram administrados com resultados misturados. Por exemplo, Levamisol, um fármaco anti-helmíntico, foi verificado ter propriedades de potenciação imune e foi aprovado no câncer colorretal como um adjunto para 5-fluorouracila (5-FU) mas estudos posteriores pareceram não mostrar nenhum benefício. (Wolmark, N.; Rockette, H.; Mamounas, E.; Jones, J.; Wieand, S.; Wickerham, D.L.; Bear, H.D.; Atkins, J.N.; Dimitrov, N.V.; Glass, A.G.; *et al.* Clinical trial to assess the relative effectiveness of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes’ B e C Carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17, 3553–3559). O Bacilo Calmette-Guerin (BCG)

foi desenvolvido como uma vacina contra a Tuberculose, mas proveu respostas anticâncer robustas quando dadas intravesicalmente no câncer de bexiga e continua a ser o padrão de cuidado para o câncer de bexiga superficialmente invasivo visto que este foi inicialmente aprovado em 1990 para esta indicação. (Mungan, N.A.; Witjes, J.A. Bacille Calmette-Guérin in superficial transitional cell carcinoma. Br. J. Urol. 1998, 82, 213–223; Sylvester, R.J.; van der Meijden, A.P.; Witjes, J.A.; Kurth, K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma *in situ* of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J. Urol. 2005, 174, 86–91).

[00106] Um método mais recente focou no bloqueio da capacidade de algumas proteínas, chamadas proteínas de ponto de checagem imune, para limitar a força e duração das respostas imunes. Estas proteínas normalmente mantêm as resposta imunes em verificação prevenindo-se respostas excessivamente intensas que possam danificar as células normais bem como como células anormais; contudo, os cânceres expressando estas proteínas são capazes de inibir as respostas imunes (ver Menon, S.; Shin, S.; Dy, G.; Advances in Cancer Immunotherapy in Solid Tumors, Cancers 2016, 8(12), 106). O bloqueio da atividade das proteínas de ponto de checagem imunes aumentam a capacidade das células imunoefetoras de destruir as células cancerosas.

Terminologia

[00107] Os compostos são descritos usando a nomenclatura padrão. A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos aqui usados têm o mesmo significado como é comumente entendido para aquele versado na técnica à qual esta invenção pertence.

[00108] Os termos “a” e “o” não indicam uma limitação da quantidade, mas, ao invés disso, indicam a presença de pelo menos um dos itens indicados. O termo “ou” significa “e/ou” e a recitação das faixa de valores são

meramente intencionadas a servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado caindo dentro da faixa, a menos que de outro modo aqui indicado, e cada valor separado é incorporado no relatório descritivo como se fossem individualmente aqui recitados. Os pontos finais de todas as faixas são incluídos dentro da faixa e independentemente combináveis. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em uma ordem adequada a menos que de outro modo aqui indicado ou de outro modo claramente contradito pelo contexto. O uso dos exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, “tal como”), é meramente intencionado para mais bem ilustrar a invenção e não atribui uma limitação no escopo da invenção a menos que de outro modo reivindicado. A menos que de outro modo definido, os termos técnicos e científicos aqui usados têm o mesmo significado como é comumente entendido por aquele versado na técnica à qual esta invenção pertence.

[00109] Nas modalidades não limitantes, os inibidores de CDK4/6, por exemplo, mas não limitados ao Composto I, Composto II, Composto III, ou Composto IV, quimioterapia, ou inibidor do ponto de checagem podem ser usados em uma forma que tem pelo menos uma substituição isotópica desejada de um átomo, em uma quantidade acima da abundância natural do isótopo, isto é, enriquecida. Os isótopos são átomos tendo o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa, isto é, o mesmo número de prótons, mas um diferente número de nêutrons.

[00110] Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados no inibidor de CDK4/6, quimioterapia, ou inibidor do ponto de checagem para o uso na invenção inclui os isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, cloro e iodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , e ^{125}I respectivamente. Em uma modalidade não limitante, os compostos isotopicamente rotulados podem ser usados em estudos metabólicos (com ^{14}C), estudos cinéticos de reação (com, por exemplo ^2H ou

³H), detecção ou técnicas de visualização por imagem, tal como tomografia de emissão de pósitron (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) incluindo ensaios de distribuição de tecido de fármaco ou substrato, ou no tratamento radioativo de pacientes. em particular, um composto rotulado com ¹⁸F pode ser particularmente desejável para estudos de PET ou SPECT. Os compostos isotopicamente rotulados desta invenção e pró-fármacos dos mesmos podem ser geralmente preparados realizando-se os procedimentos divulgados nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritos abaixo substituindo-se um reagente isotopicamente rotulado prontamente disponível por um reagente não isotopicamente rotulado.

[00111] Por via de exemplo geral e sem limitação, os isótopos de hidrogênio, por exemplo, deutério (²H) e trítio (³H) podem ser usados em qualquer lugar em estruturas descritas que obtém o resultado desejado. Alternativamente, ou além disso, os isótopos de carbono, por exemplo, ¹³C e ¹⁴C, podem ser usados.

[00112] As substituições isotópicas, por exemplo, substituições de deutério, podem ser parciais ou completas. A substituição parcial de deutério significa que pelo menos um hidrogênio é substituído com deutério. Em algumas modalidades, o isótopo é 90, 95 ou 99% ou mais enriquecido em um isótopo em qualquer local de interesse. Em uma modalidade não limitante, o deutério é 90, 95 ou 99% enriquecido em um local desejado.

[00113] O inibidor de CDK4/6 para o uso na presente invenção pode formar um solvato com solventes (incluindo água). Portanto, em uma modalidade não limitante, a invenção inclui uma forma solvatada do composto. O termo “solvato” se refere a um complexo molecular de um composto da presente invenção (incluindo um sal deste) com uma ou mais moléculas solventes. Os exemplos não limitantes de solventes são água, etanol, sulfóxido de dimetila, acetona e outros solventes orgânicos comuns. O termo “hidrato” se refere a um complexo molecular compreendendo um

composto da invenção e água. Os solvatos farmacologicamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles em que o solvente pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO. Um solvato pode estar em uma forma líquida ou sólida.

[00114] Como geralmente aqui considerado, o termo célula tronco e progenitora hematopoiética (HSPC) inclui, mas não é limitado a, células tronco hematopoiéticas de longo termo (LT-HSCs), células tronco hematopoiéticas de curto duração (ST-HSCs), células progenitoras hematopoiéticas (HPCs), progenitoras multipotentes (MPPs), pré-progenitoras de oligodendrócitos (OPPs), progenitores de monócitos, progenitoras de granulócitos, progenitoras mieloides comuns (CMPs), progenitoras linfoides comuns (CLPs), progenitoras de granulócito-monócito (GMPs), progenitoras de granulócitos, progenitoras de monócito, e progenitoras de megacariócito-eritroide (MEPs), progenitoras de megacariócito, progenitoras de eritroide, HSC/MPPs (CD45dim/CD34+/CD38-), OPPs (CD45dim/CD34+/CD38+), progenitoras de monócito (CD45+/CD14+/CD11b+), progenitoras de granulócitos (CD45+/CD14-/CD11b+), progenitoras de eritroide (CD45-/CD71+), e progenitoras de megacariócito (CD45+/CD61+).

[00115] O termo “célula efetora imune” geralmente se refere a uma célula imune que realiza uma ou mais funções específicas. As células imunoefetoras são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, mas não são limitadas a, células T, incluindo células T ingênuas, células T de memória, Células T ativadas (Thelper (CD4+) e células T citotóxicas (CD8+)), células T TH1 ativadas, células T TH2 ativadas, células T TH17 ativadas, células B ingênuas, células B de memória, plasmablastos, células dendríticas, monócitos, células supressoras derivadas de mieloide (MDSCs), e células aniquiladoras naturais (NK).

[00116] O termo “inibidor seletivo de CDK4/6” como usado no contexto dos compostos aqui descritos inclui os compostos que inibem a

atividade de CDK4, atividade de CDK6, ou a atividade tanto de CDK4 quanto de CDK6 em uma concentração molar IC_{50} de pelo menos cerca de 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1500, 1800, 2000, 5000 ou 10,000 vezes menos do que a concentração molar IC_{50} necessária para inibir até o mesmo grau da atividade de CDK2 em um ensaio de fosforilação padrão.

[00117] O termo “inibidor de CDK4/6 de ação rápida” se refere a um início rápido da atividade biológica e um curto tempo para atingir a C_{max} na administração do composto. Por exemplo, um inibidor de CDK4/6 de ação rápida pode ter uma T_{max} de menos do que cerca de 2 horas, cerca de 1 hora, cerca de 30 minutos, ou cerca de 15 minutos ou menos após o início da administração.

[00118] O termo “inibidor de CDK4/6 de meia vida curta” se refere a um composto com uma meia vida de menos do que, por exemplo, cerca de 16 horas, 15 horas, 14 horas, 13 horas, 12 horas, 11 horas, 10 horas, 9 horas, ou cerca de menos do que 8 horas. Em termos médicos, a meia vida de um fármaco é o tempo que este leva para a concentração do plasma de um medicamento atingir a metade da sua concentração original.

[00119] O paciente tratado é tipicamente um paciente humano, embora deve ser entendido que os métodos aqui descritos são eficazes com relação a outros animais, tais como mamíferos e espécies vertebradas. Mais particularmente, o termo paciente pode incluir animais usados em ensaios tais como aqueles usados em testes pré-clínicos incluindo mas não limitados a camundongos, ratos, macacos, cães, porcos e coelhos; bem como suínos domesticados (leitões e porcos), ruminantes, equinos, aves domésticas, felinos, bovinos, murinos, caninos, e outros.

[00120] Em algumas modalidades, o termo “câncer independente da replicação de CDK4/6” se refere a um câncer que não requer significativamente a atividade de CDK4/6 para replicação. Os cânceres de tais tipo são frequentemente, mas não sempre, distinguidos por (por exemplo, que

tem células que apresentam) um nível aumentado da atividade de CDK2 ou pela expressão reduzida de uma proteína supressora do tumor de retinoblastoma ou proteína(s) membro(s) da família de retinoblastomas, tais como, mas não limitado a p107 e p130. O nível aumentado da atividade de CDK2 ou expressão reduzida ou deficiente da proteína supressora do tumor de retinoblastoma ou proteína(s) membro(s) da família dos retinoblastomas podem ser aumentados ou reduzidos, por exemplo, se comparado às células normais. Em algumas modalidades, o nível aumentado da atividade de CDK2 pode ser associado com (por exemplo, pode resultar de ou ser observado junto com) a amplificação ou supra-expressão do proto-oncogene MYC. Em algumas modalidades, o nível aumentado da atividade de CDK2 pode ser associado com a supra-expressão de Ciclina E1, Ciclina E2, ou Ciclina A.

[00121] Em algumas modalidades, o termo “câncer dependente da replicação de CDK4/6” se refere a um câncer que requer a atividade de CDK4/6 para a replicação ou proliferação, ou que pode ter seu crescimento inibido através da atividade de um inibidor seletivo de CDK4/6. Os cânceres e distúrbios de tais tipos podem ser distinguidos (por exemplo, que tem células que apresentam) pela presença de um proteína de Retinoblastoma funcional (Rb). Tais cânceres e distúrbios são classificados como sendo positivos para Rb. Os distúrbios de proliferação celular anormais positivos para Rb, e as variações deste termo como aqui usados, se referem aos distúrbios ou doenças causados pela divisão celular não controlada ou anormal que são distinguidas pela presença de uma proteína de Retinoblastoma funcional, que pode incluir cânceres.

Inibidores de CDK4/6

[00122] A presente invenção é direcionada ao uso de uma administração especificamente cronometrada de um inibidor específico de CDK4/6 em combinação com um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico, por exemplo, um inibidor de PD-1, inibidor

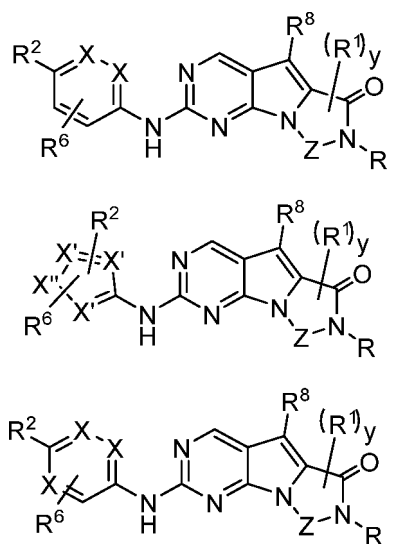
de PD-L1, ou inibidor de CTLA-4 para tratar um paciente tendo um câncer.

[00123] A regulação do ciclo celular é governado e controlado por proteínas específicas, que são ativadas e desativadas principalmente através de processos de fosforilação/desfosforilação de uma maneira precisamente cronometrada. As proteínas chaves que coordenam o início, progressão, e término do programa do ciclo celular são as cinases dependentes de ciclina (CDKs). As cinases dependentes de ciclina pertencem à família da proteína cinase serina-treonina. Estas são complexos heterodiméricos compostos de uma subunidade de cinase catalítica e uma subunidade de ciclina reguladora. A atividade de CDK é controlada através da associação com suas subunidades regulatórias correspondentes (ciclins) e proteínas inibidoras de CDK (proteínas Cip & Kip, INK4s), através do seu estado de fosforilação, e através da degradação proteolítica mediada por ubiquitina (ver, D.G. Johnson, C.L. Walker, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 39 (1999) 295-312; D.O. Morgan, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 13 (1997) 261–291; C.J. Sherr, *Science* 274 (1996) 1672–1677; T. Shimamura *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 3751–3754).

[00124] Existem quatro CDKs que estão significativamente envolvidas na proliferação celular: CDK1, que predominantemente regula a transição de fase G2 para a M, e CDK2, CDK4, e CDK6, que regulam a transição da fase G1 para a S (Malumbres M, Barbacid M. *Cellular cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. Nat. Rev. Cancer* 2009;9(3):153-166). Do início ao meio da fase G1, quando a célula é responsiva ao estímulo mitogênico, a ativação da ciclina CDK4 D e ciclina CDK6 D induz a fosforilação da proteína de Retinoblastoma (pRb). A fosforilação de pRb libera o fator de transcrição E2F, que entra no núcleo para ativar a transcrição das outras ciclins que promovem outra progressão do ciclo celular (ver, J.A. Diehl, *Cancer Biol. Ther.* 1 (2002) 226–231; C.J. Sherr, *Cell* 73 (1993) 1059–1065). CDK4 e CDK6 são proteínas intimamente relacionadas com propriedades bioquímicas

basicamente indistinguíveis (ver M. Malumbres, M. Barbacid, Trends Biochem. Sci. 30 (2005) 630–641).

[00125] Vários agentes com base em pirimidina foram desenvolvidos para o tratamento de doenças hiperproliferativas. As Patentes U.S. Nos. 8.822.683; 8.598.197; 8.598.186, 8.691.830, 8.829.102, 9.102.683, e 9.260.442 e a WO 2012/061156 correspondente depositada pela Tavares and Strum e concedida para a G1 Therapeutics descrevem uma classe de inibidores cinase dependentes de N-(heteroaril)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amino ciclina incluindo aqueles da fórmula (com variáveis como aqui definidas):

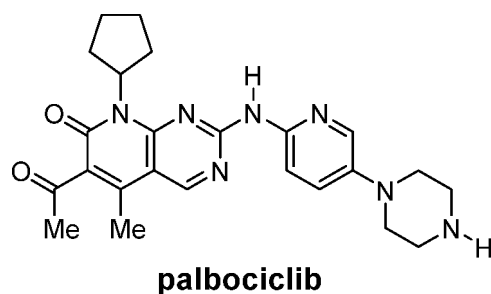


[00126] A WO 2013/148748 (U.S.S.N. 61/617,657) intitulada “Lactam Kinase Inhibitors”, WO 2013/163239 (U.S.S.N. 61/638,491) intitulada “Synthesis of Lactams” e a WO 2015/061407 depositada pela Tavares e também concedida para a G1 Therapeutics descreve a síntese de N-(heteroaril)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-aminas e seu uso como inibidores lactama cinase.

[00127] Outras publicações incluem o seguinte: WO 2014/144326 depositada pela Strum *et al.* e concedida para a G1 Therapeutics descreve os compostos e métodos para a for proteção de células normais durante a quimioterapia usando Inibidores com base em pirimidina de CDK4/6; A WO

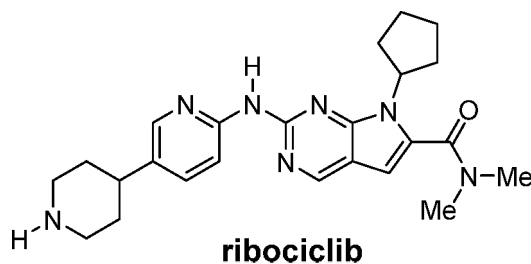
2014/144596 depositada pela Strum *et al.* e concedida para a G1 Therapeutics descreve os compostos e métodos para a proteção de células tronco e progenitoras hematopoiéticas contra a radiação ionizante usando Inibidores de CDK4/6 com base em pirimidina; a WO 2014/144847 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve os tratamentos escassos em HSPC de proliferação celular anormal usando Inibidores de CDK4/6 com base em pirimidina; a WO 2014/144740 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve inibidores de CDK 4/6 com base em pirimidina anti-neoplásticos e anti-proliferativos altamente ativos; A WO 2015/161285 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve os inibidores de CDK com base em pirimidina tricíclica para o uso na radioproteção; A WO 2015/161287 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve inibidores de CDK com base em pirimidina tricíclica análogos para a proteção das células durante a quimioterapia; a WO 2015/161283 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve os inibidores de CDK análogos com base em pirimidina tricíclica para o uso em tratamentos escassos em HSPC de proliferação celular anormal positiva para RB; A WO 2015/161288 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve os inibidores de CDK análogos com base em pirimidina tricíclica para o uso como agentes anti-neoplásticos e anti-proliferativos; A WO 2016/040858 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve o uso de combinações de Inibidores de CDK4/6 com base em pirimidina com outros agentes anti-neoplásticos; A WO 2016/040848 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve compostos e métodos para tratar alguns cânceres negativos para Rb com Inibidores de CDK4/6 e inibidores de topoisomerasas; a WO 2016/126889 depositada pela Strum *et al.* e concedida à G1 Therapeutics descreve as formulações de dosagem específica para o tratamento do câncer com inibidores de CDK4/6.

[00128] A WO 2003/062236 identifica uma série de 2-(piridin-2-ilamino-pirido[2,3]pirimidin-7-onas para o tratamento de cânceres positivos para Rb que apresentam seletividade para CDK4/6, incluindo 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido-[2,3-*d*]-pirimidin-7-ona (PD0332991), à qual foi dada uma aprovação rápida pelo FDA e é no presente vendida como Ibrance[®] (Palbociclib) pela Pfizer para o tratamento de câncer de mama metastático.

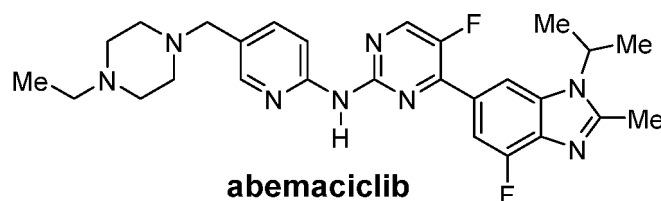


[00129] A VanderWel *et al.* descreve um pirido[2,3-*d*]pirimidina-7-ona contendo iodo (CKIA) como um inibidor de CDK4 potente e seletivo (ver a VanderWel *et al.*, J. Med. Chem. 48 (2005) 2371–2387).

[00130] A WO 2010/020675 depositada pela Novartis AG descreve os compostos de pirrolopirimidina como inibidores de CDK. A WO 2011/101409 também depositada pela Novartis descreve as pirrolopirimidinas com atividade inibidora de CDK 4/6. As Patentes U.S. Nos. 8.324.225; 8.415.355; 8.685.980; 9.962.630; 9.193.732; e 9.416.136 depositadas pela Novartis AG e Astex Therapeutics Limited descrevem os compostos de pirrolopirimidina como inibidores de CDK, incluindo 7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida, que foi aprovado pela FDA para o tratamento do câncer de mama metastático e é no presente vendido como Kisqali[®] (ribociclib).



[00131] A Patente U.S. No. 7.855.211 descreveu os compostos de benzimidazol que são úteis como inibidores de CDK4/6, incluindo *N*-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-amina que foi aprovado pelo FDA para o tratamento de alguns tipos de câncer de mama e é no presente vendido como Verzenio[®] (abemaciclib) pela Eli Lilly e Company.



[00132] A Johnson *et al.* indicou que a inibição farmacológica de CDK4/6 usando o inibidores de CDK4/6 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido-[2,3-*d*]-pirimidin-7-ona (PD0332991) e 2-bromo-12,13-di-idro-5*H*-indolo[2,3-*a*]pirrolo[3,4]carbazol-5,6-diona (2BrIC) apresentou características protetivas de IR em linhagens celulares dependentes de CDK4/6. (Johnson *et al.* Mitigation of hematological radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by Inhibition of CDK4/6. J Clin. Invest. 2010; 120(7): 2528-2536).

[00133] Os compostos I, II, III, e IV podem ser preparados como previamente descrito na WO 2014/144326, aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00134] Nas modalidades particulares, como aqui considerado, o inibidor de CDK4/6 é selecionado de qualquer inibidor de CDK4/6 conhecido, por exemplo, trilaciclib, palbociclib, abemaciclib, e ribociclib. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta é selecionado de Composto I (trilaciclib), Composto II, Composto III, ou Composto IV, ou uma composição farmacologicamente aceitável, sal, análogo isotópico, ou pró-fármaco das mesmas. Em algumas modalidades, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

Em algumas modalidades, o inibidor de CDK4/6 é o Composto II. Em algumas modalidades, o inibidor de CDK4/6 é o Composto III. Em algumas modalidades, o inibidor de CDK4/6 é o Composto IV.

Inibidores do ponto de checagem imunológico

[00135] Os inibidores do ponto de checagem imunológico para o uso nos métodos aqui descritos incluem, mas não são limitados aos inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidores de PD-L2, inibidores de CTLA-4, inibidores de LAG-3, inibidores de TIM-3, e supressor Ig do domínio V dos inibidores da ativação de célula T (VISTA), ou combinações dos mesmos.

[00136] Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 que bloqueia a interação de PD-1 e PD-L1 através da ligação ao receptor PD-1, e por sua vez inibe a imunossupressão. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 do ponto de checagem imunológico selecionado de nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), pidilizumab, AMP-224 (AstraZeneca e MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), MGA012 (MacroGenics), BGB-A317 (BeiGene) SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company e Incyte Corporation), TSR-042 (Tesarro), e o CA-170 inibidor de PD-L1/VISTA (Curis Inc.). Em uma modalidade, o inibidor de PD-1 é usado em combinação com o inibidor de CDK4/6 selecionado do Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00137] Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é o inibidor de PD-1 do ponto de checagem imunológico nivolumab (Opdivo[®]) administrado em uma quantidade eficaz para o tratamento de linfoma de Hodgkin, melanoma, câncer pulmonar de célula não pequena, carcinoma hepatocelular, ou câncer ovariano. Nivolumab foi aprovado pelo FDA para o uso de melanoma metastático, câncer pulmonar de

célula não pequena, e carcinoma da célula renal. Em um outro aspecto desta modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é o inibidor de PD-1 do ponto de checagem imunológico pembrolizumab (Keytruda®) administrado em uma quantidade eficaz para o tratamento de melanoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer pulmonar de célula pequena, câncer de cabeça de pescoço, ou cancer urotelial. Em um aspecto adicional desta modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é o inibidor de PD-1 do ponto de checagem imunológico pidilizumab (Medivation) administrado em uma quantidade eficaz para linfoma de célula B grande difuso refratário (DLBCL) ou melanoma metastático.

[00138] Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 que bloqueia a interação de PD-1 e PD-L1 através da ligação ao receptor de PD-L1, e por sua vez, inibe a supressão imune. Os inibidores de PD-L1 incluem, mas não são limitados a, atezolizumab, durvalumab, KN035CA-170 (Curis Inc.), e LY3300054 (Eli Lilly). Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é usado em combinação com o inibidor de CDK4/6 selecionado de Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 bloqueia a interação entre PD-L1 e CD80 para inibir a imunossupressão.

[00139] Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é o inibidor de PD-L1 do ponto de checagem imunológico atezolizumab (Tecentriq®) administrado em uma quantidade eficaz para o tratamento do câncer de bexiga metastático, melanoma metastático, câncer pulmonar de célula não pequena metastático, ou carcinoma da célula renal metastático. Em um outro aspecto desta modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é durvalumab (AstraZeneca e MedImmune) administrado em uma quantidade eficaz para o tratamento de câncer pulmonar de célula não pequena ou câncer de bexiga. Ainda em outro aspecto da

modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é KN035 (Alphamab) administrado em uma quantidade eficaz para o tratamento de tumores sólidos positivos para PD-L1. Um exemplo adicional de um inibidor de PD-L1 do ponto de checagem imunológico é BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), embora testes clínicos com este inibidor foram suspensos desde 2015.

[00140] Em um aspecto desta modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 do ponto de checagem imunológico que liga ao CTLA-4 e inibe a imunossupressão. Os inibidores de CTLA-4 incluem, mas não são limitados a, ipilimumab, tremelimumab (AstraZeneca e MedImmune), AGEN1884 e AGEN2041 (Agenus). Em uma modalidade, o inibidor de CTLA-4 é usado em combinação com o inibidor de CDK4/6 selecionado de Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00141] Em uma modalidade, o inibidor de CTLA-4 do ponto de checagem imunológico é ipilimumab (Yervoy[®]) administrado em uma quantidade eficaz para o tratamento de melanoma metastático, melanoma adjuvante, ou câncer pulmonar de célula não pequena. Em uma modalidade, o inibidor de CTLA-4 é usado em combinação com o inibidor de CDK4/6 selecionado de Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00142] Em uma outra modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor do ponto de checagem imunológico LAG-3. Os exemplos de inibidores do ponto de checagem imunológico LAG-3 incluem, mas não são limitados a, BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis), e o inibidor duplo de PD-1 e LAG-3 MGD013 (MacroGenics). Ainda em um outro aspecto desta modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor do ponto de checagem imunológico TIM-3. Um

inibidor de TIM-3 específico inclui, mas não é limitado a, TSR-022 (Tesar).

[00143] Outros inibidores do ponto de checagem imunológico para o uso na invenção aqui descritos incluem, mas não são limitados a, B7-inibidores do ponto de checagem imunológico H3/CD276 tal como MGA217, inibidores do ponto de checagem imunológico de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) tais como Indoximod e INCB024360, inibidores do ponto de checagem imunológico dos receptores semelhantes à imunoglobulina exterminadora (KIRs) tal como Lirilumab (BMS-986015), inibidores da molécula de adesão da célula ao antígeno carcinoembrionário (CEACAM) (por exemplo, CEACAM-1, -3 e/ou -5). Os anticorpos anti-CEACAM-1 exemplares são descritos na WO 2010/125571, WO 2013/082366 e WO 2014/022332, por exemplo, um anticorpo monoclonal 34B1, 26H7, e 5F4; ou uma forma recombinante deste, como descrito, por exemplo, na US 2004/0047858, Pat. U.S. No. 7.132.255 e WO 99/052552. Em outras modalidades, o anticorpo anti-CEACAM liga ao CEACAM-5 como descrito, por exemplo, na Zheng *et al.* PLoS One. 2 de setembro de 2010; 5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/journal.pone,0021146), ou reage em cruzado com CEACAM-1 e CEACAM-5 como descrito, por exemplo, na WO 2013/054331 e US 2014/0271618. Ainda outros inibidores dos pontos de verificação podem ser as moléculas direcionadas à molécula atenuadora do linfócito B e T (BTLA), por exemplo, como descrito na Zhang *et al.*, Monoclonal antibodies to B and T lymphocyte attenuator (BTLA) have no effect on *in vitro* B cell proliferation and act to inhibit *in vitro* T cell proliferation when presented in a cis, but not trans, format relative to the activating stimulus, Clin Exp Immunol. 2011 Jan; 163(1): 77–87.

Agente quimioterapêuticos

[00144] Como aqui considerado, a administração especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida pode ser em combinação com qualquer modalidade de tratamento com

agente quimioterapêutico padrão, em outra combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico.

[00145] Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é tóxico às células imunoefetoras. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico inibe o crescimento celular. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico citotóxico administrado é um agente quimioterapêutico que danifica o DNA. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um inibidor da síntese proteica, um agente quimioterapêutico que danifica o DNA, um agente de alquilação, um inibidor de topoisomerase, um inibidor da síntese de RNA, um aglutinante complexo do DNA, um agente de alquilação de tiolato, um agente de alquilação guanina, um aglutinante de tubulina, inibidor de DNA polimerase, uma enzima anticancerígena, inibidor de RAC1, inibidor de timidilato sintase, composto de oxazofosforina, inibidor de integrina tal como cilengitida, camptotecina ou homocamptotecina, antifolato ou um antimetabólito de folato.

Agentes quimioterapêuticos citotóxicos

[00146] Os agentes quimioterapêuticos citotóxicos que danificam o DNA tendem a ser não específicos e, particularmente em altas doses, tóxicos às células normais que se dividem rapidamente tais como HSPC e células imunoefetoras. Como aqui usado o termo quimioterapia ou agente quimioterapêutico “que danifica o DNA” se refere ao tratamento com um agente citostático ou citotóxico (isto é, um composto) para reduzir ou eliminar o crescimento ou proliferação de células indesejáveis, por exemplo, células cancerosas, em que o efeito citotóxico do agente pode ser o resultado de uma ou mais intercalação ou ligação de ácido nucleico, alquilação de DNA ou RNA, inibição de RNA ou síntese de DNA, a inibição da outra atividade relacionada ao ácido nucleico (por exemplo, síntese proteica), ou qualquer outro efeito citotóxico. Tais compostos incluem, mas não são limitados a, compostos que danificam o DNA que podem exterminar as células. Os

agentes quimioterapêuticos “que danificam o DNA” incluem, mas não limitados aos, agentes de alquilação, intercaladores de DNA, inibidores da síntese proteica, inibidores da síntese de DNA ou RNA, análogos de base em DNA, inibidores de topoisomerasas, inibidores de telomerase, e compostos de ligação ao DNA teloméricos. Por exemplo, os agentes de alquilação incluem sulfonatos de alquila, tais como bussulfano, improssulfano, e pipossulfano; aziridinas, tais como um benzodizepa, carboquono, meturedpa, e uredepa; etileniminas e metilmelaminas, tais como altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida, e trimetilol melamina; nitrogênio mostardas tais como clorambucila, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, mecloretamina, cloridreto do óxido de mecloretamina, melfalano, novembicina, fenoesterina, prednimustina, trofosfamida, e mostarda de uracila; e ureias nitrosas, tais como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, e ranimustina. Outros agentes quimioterapêuticos que danificam o DNA incluem daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitomicina, e estreptozocina. Os antimetabólitos quimioterapêuticos incluem gencitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, fosfato de fludarabina, fluorouracila (5-FU), floxuridina, citarabina, pentostatina, metotrexato, azatioprina, aciclovir, adenina β -1-D-arabinosida, ametofterina, aminopterina, 2-aminopurina, afidicolina, 8-azaguanina, azaserina, 6-azauracila, 2'-azido-2'-desoxinucleosídeos, 5-bromodesoxicitina, β -1-D-arabinosida citosina, diazoxinorleucina, didesoxinucleosídeos, 5-fluorodesoxicitina, 5-fluorodesóxi-uridina, e hidroxiiureia.

[00147] Os inibidores quimioterapêuticos da síntese proteica incluem abrina, ácido aurintricarboxílico, cloramfenicol, colicina E3, ciclo-heximida, toxina da difteria, edeína A, emetina, eritromicina, etionina, fluoreto, 5-fluorotriptofano, ácido fusídico, guanilil metileno difosfonato e guanilil imidodifosfato, canamicina, casugamicina, cirromicina, e O-metil treonina.

Os inibidores da síntese proteica adicionais incluem modicina, neomicina, norvalina, pactamicina, paromomicina, puromicina, ricina, toxina de shiga, showdomicina, esparsomicina, espectinomicina, estreptomicina, tetraciclina, tioestreptona, e trimetoprima.

[00148] Os inibidores da síntese de DNA, incluem os agentes de alquilação tais como sulfato de dimetila, nitrogênio e enxofre mostardas; agentes de intercalação, tais como corantes de acridina, actinomicinas, antracenos, benzopireno, brometo de etídio, di-iodeto de propídio-entrelaçado; e outros agentes, tais como distamicina e netropsina. Os inibidores de topoisomerase, tais como irinotecano, teniposídeo, coumermicina, ácido nalidíxico, novobiocina, e ácido oxolínico; inibidores da divisão celular, incluindo colcemida, mitoxantrona, colquicina, vinblastina, e vincristina; e inibidores da síntese de RNA incluindo actinomicina D, α -amanitina e outras amatoxinas fúngicas, cordicepina (3'-desoxiadenosina), diclororibofuranosil benzimidazol, rifampicina, estreptovaricina, e estreptolidigina também podem ser usados como o composto de danificação do DNA.

[00149] Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um ligador do complexo de DNA tal como camptotecina, ou etoposídeo; um agente de alquilação de tiolato tal como nitrosourea, BCNU, CCNU, ACNU, ou fotesmustina; um agente de alquilação guanina tal como temozolomida, um aglutinante de tubulina tal como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, criptoficina 52, halicondrinas, tais como halicondrina B, dolastatinas, tais como dolastatina 10 e dolastatina 15, hemiasterlinas, tais como hemiasterlina A e hemiasterlina B, colquicina, combrestatinas, 2-metoxiestradiol, E7010, paclitaxel, docetaxel, epotilona, discodermolida; um inibidor de DNA polimerase tal como ciotarabina; uma enzima anticancerígena tal como asparaginase; um inibidor de Rac1 tal como 6-tioguanina; um inibidor de timidilato sintase tal como capecitabina ou 5-FU;

um composto oxazofosforina tal como Citoxano; um inibidor de integrina tal como cilengitida; um antifolato tal como pralatrexato; um antimetabólito de folato tal como pemetrexed; ou um camptotecina ou homocamptotecina tal como diflomotecano.

[00150] Em uma modalidade, o inibidor de topoisomerase é um inibidor tipo I. Em uma outra modalidade, o inibidor de topoisomerase é um inibidor tipo II.

[00151] Outros agentes quimioterapêuticos que danificam o DNA cujos efeitos tóxicos podem ser mitigados pelos Inibidores de CDK4/6 seletivos atualmente divulgados incluem, mas não são limitados a, cisplatina, peróxido de hidrogênio, carboplatina, procarbazona, ifosfamida, bleomicina, plicamicina, taxol, transplatina, tiotepa, oxaliplatina, e outros, e agentes do tipo de ação similares. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico que danifica o DNA é selecionado do grupo consistindo em cisplatina, carboplatina, camptotecina, e etoposídeo.

[00152] Outros agentes quimioterapêuticos adequados incluem, mas não são limitados a, moléculas radioativas, toxinas, também indicadas como citotoxinas ou agentes citotóxicos, que incluem qualquer agente que é prejudicial à viabilidade das células, agentes, e lipossomas ou outras vesículas contendo compostos quimioterapêuticos. Os agentes farmacêuticos anticâncer gerais incluem: Vincristina (Oncovin[®]), vincristina lipossômica (Marqibo[®]), doxorubicina (Adriamicin[®]), Citarabina (citosina arabinoside, ara-C, ou Cytosar[®]), L-asparaginase (Elspar[®]) ou PEG-1-asparaginase (pegaspargase ou Oncaspar[®]), Etoposídeo (VP-16), Teniposídeo (Vumon[®]), 6-mercaptopurina (6-MP ou Purinetol[®]), Prednisona, e Dexametazona (Decadron). Os exemplos de agentes quimioterapêuticos adequados adicionais incluem, mas não são limitados a 5-fluorouracila, dacarbazina, agentes de alquilação, antramicina (AMC)), agentes antimetabólicos, cis-diclorodiamina platina (II) (DDP) cisplatina), diamino dicloro platina, antraciclinas, antibióticos,

antimetabólitos, asparaginase, BCG vivo (intravesical), sulfato de bleomicina, caliqueamicina, citocalasina B, dactinomicina (anteriormente, actinomicina), daunorrubicina HCl, citrato de daunorrubicina, denileucina diftotox, di-idróxi antracina diona, Docetaxel, doxorubicina HCl, L-asparaginase de E. coli, L-asparaginase de Erwinia, fator citrovorum de etoposídeo, fosfato etoposídeo, gencitabina HCl, idarrubicina HCl, interferon α -2b, irinotecano HCl, maitansinoide, mecloretamina HCl, melfalano HCl, mitramicina, mitomicina C, mitotano, paclitaxel, polifeprosan 20 com implante de carmustina, procarbazina HCl, estreptozotocina, teniposídeo, tiotepa, topotecano HCl, valrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, e tartarato de vinorelbina.

[00153] Os agentes quimioterapêuticos citotóxicos adicionais para o uso com a presente invenção incluem: epirubicina, abraxano, taxotere, epotilona, tafluposídeo, vismodegib, azacitina, doxifluridina, vindesina, e vinorelbina.

[00154] Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico não é um inibidor de aromatase. Em uma modalidade o agente quimioterapêutico não é um esteroide. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico não é um inibidor de BCR-ABL.

[00155] Em uma modalidade o agente quimioterapêutico é um ligador do complexo de DNA. Em uma modalidade o agente quimioterapêutico é um aglutinante de tubulina. Em uma modalidade o agente quimioterapêutico é um agente de alquilação. Em uma modalidade o agente quimioterapêutico é um agente de alquilação de tiolato.

Agentes Quimioterapêuticos Adicionais

[00156] Os agentes quimioterapêuticos adicionais que podem ser usados como aqui descrito podem incluir 2-metoxiestradiol ou 2ME2, finasunato, etaracizumab (MEDI-522), HLL1, huN901-DM1, atiprimod, mesilato de saquinavir, ritonavir, mesilato de nelfinavir, sulfato de indinavir,

plitidepsin, P276-00, tipifarnib, lenalidomida, talidomida, pomalidomida, sinvastatina, e celecoxib. Os agentes quimioterapêuticos úteis na presente invenção incluem, mas não são limitados a, Trastuzumab (Herceptin[®]), Pertuzumab (Perjeta[®]), Lapatinib (Tykerb[®]), Gefitinib (Iressa[®]), Erlotinib (Tarceva[®]), Cetuximab (Erbix[®]), Panitumumab (Vectibix[®]), Vandetanib (Caprelsa[®]), Vemurafenib (Zelboraf[®]), Vorinostat (Zolinza[®]), Romidepsin (Istodax[®]), Bexaroteno (Targretin[®]), Alitretinoin (Panretin[®]), Tretinoin (Vesanoid[®]), Carfilzomib (Kyprolis[®]), Pralatrexato (Folotyn[®]), Bevacizumab (Avastin[®]), Ziv-aflibercept (Zaltrap[®]), Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]), Pazopanib (Votrient[®]), Regorafenib (Stivarga[®]), e Cabozantinib (Cometriq[®]).

[00157] Os agentes quimioterapêuticos adicionais considerados incluem, mas não são limitados a, um inibidor de calcineurina, por exemplo, uma ciclosporina ou uma ascomicina, por exemplo, Ciclosporina A (Neoral[®]), FK506 (tacrolimus), pimecrolimus, um inibidor de mTOR, por exemplo, rapamicina ou um derivado deste, por exemplo, Sirolimus (Rapamune[®]), Everolimus (Certican[®]), temsirolimus, zotarolimus, biolimus-7, biolimus-9, um rapalog, por exemplo ridaforolimus, campath 1H, um modulador do receptor de S1P, um inibidor mTORC1 e mTORC2 duplo, por exemplo, Vistusertib (AZD2014), por exemplo, fingolimod ou um análogo deste, um anticorpo anti IL-8, ácido micofenólico ou um sal deste, por exemplo, sal de sódio, ou um pró-fármaco deste, por exemplo, Micofenolato de Mofetila (CellCept[®]), OKT3 (Orthoclone OKT3[®]), Prednisona, ATGAM[®], Thymoglobulin[®], Brequinar Sódio, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3,1, 15-desoxispergualina, tresperimus, Leflunomide Arava[®], anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (Simulect[®]), Daclizumab (Zenapax[®]), mizoribina, dexametasona, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel[®]), Abatacept, belatacept, LFA3lg, etanercept (vendido como Enbrel[®] pela ImuneXcite), adalimumab (Humira[®]), infliximab (Remicade[®]), um anticorpo anti-LFA-1, natalizumab

(Antegren[®]), Enlimomab, gavilimomab, Golimumab, imunoglobulina antitimócito, sipilizumab, Alefacept, efalizumab, Pentasa, mesalazina, asacol, fosfato de codeína, benorilato, fenbufeno, naprosina, diclofenaco, etodolac, indometacina, dasatinib (Sprycel[®]) nilotinib (Tasigna[®]), bosutinib (Bosulif[®]), mesilato de imatinib (Gleevec[®]) e ponatinib (Iclusig[®]) amifostina, mesilato de dolasetrona, dronabinol, epoetina- α , etidronato, filgrastima, fluconazol, acetato de goserelina, gramicidina D, granisetrona, leucovorina de cálcio, lidocaína, Mesna, ondansetrona HCl, pilocarpina HCl, porfímero sódico, vatalanib, 1-deshidrotestosterona, alopurinol de sódio, Betametasona, fosfato de sódio e acetato de betametasona, leucovorina de cálcio, estrógenos conjugados, Dexrazoxano, Dibromomanitol, estrógenos esterificados, estradiol, estramustina fosfato de sódio, etinil estradiol, flutamida, ácido folínico, glicocorticoides, acetato de leuprolida, levamisol HCl, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, metiltestosterona, nilutamida, acetato de octreotida, pamidronato de dissódio, procaína, propranolol, testolactona, tetracaína, citrato de toremifeno, e sargramostima.

[00158] Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um ligante do receptor de estrógeno tal como tamoxifeno, raloxifeno, fulvestrant, anordrina, bazedoxifeno, broparestriol, clorotrianiseno, citrato de clomifeno, ciclofenila, lasofoxifeno, ormeloxifeno, ou toremifeno; um ligante do receptor andrógeno tal como bicalutamida, enzalutamida, apalutamida, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, espironolactona, canrenona, drospirenona, cetoconazol, topilutamida, acetato de abiraterona, ou cimetidina; um inibidor de aromatase tal como letrozol, anastrozol, ou exemestano; um anti-inflamatório tal como prednisona; um inibidor de oxidase tal como alopurinol; um anticorpo anticâncer; um anticorpo monoclonal anticâncer; um anticorpo contra CD40 tal como lucatumumab ou dacetuzumab; um anticorpo contra CD20 tal como rituximab; um anticorpo que liga CD52 tal como alemtuzumab; um anticorpo que liga integrina tal

como volociximab ou natalizumab; um anticorpo contra o receptor de interleucina-6 tal como tocilizumab; um mimético de interleucina-2 tal como aldesleucina; um anticorpo que alveja IGF1 como figitumumab; um anticorpo que alveja DR4 tal como mapatumumab; um anticorpo que alveja TRAIL-R2 tal como lexatumumab ou dulanermina; uma proteína de fusão tal como atacicept; um inibidor da célula B tal como atacicept; um inibidor de proteassoma tal como carfilzomib, bortezomib, ou marizomib; um inibidor de HSP90 tal como tanespimicina; um inibidor de HDAC tal como vorinostat, belinostat ou panobinostat; um ligante de MAPK tal como talmapimod; um inibidor de PKC tal como enzastaurina; um ligante do receptor de HER2 tal como trastuzumab, lapatinib, ou pertuzumab; um inibidor de EGFR tal como gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, ou vandetanib; um produto natural tal como romidepsina; um retinoide tal como bexaroteno, tretinoína, ou alitretinoína; um inibidor do receptor de tirosina cinase (RTK) tal como sunitinib, regorafenib, ou pazopanib; ou um inibidor de VEGF talo como ziv-aflibercept, bevacizumab ou dovitinib.

[00159] Em uma modalidade, as combinações de um inibidor de CDK4/6, agente quimioterapêutico, e inibidor do ponto de checagem imunológico também são combinadas com o uso dos fatores de crescimento hematopoiéticos, incluindo, mas não limitados a, fator de estímulo de colônia de granulócito (G-CSF, por exemplo, vendido como Neupogen[®] (filgrastim), Neulasta[®] (peg-filgrastim), ou lenograstim), fator de estímulo de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF, por exemplo vendido como molgramostima e sargramostima (Leukine[®])), M-CSF (fator que estimula a colônia de macrófago), Trombopoietina (fator de desenvolvimento do crescimento de megacariócito (MGDF), por exemplo vendido como Romiplostim[®] e Eltrombopag[®]) interleucina (IL)-12, interleucina-3, interleucina-11 (fator de inibição da adipogênese ou oprelvecina), SCF (fator da célula tronco, fato de aço, kit-ligante, ou KL) e eritropoietina (EPO), e seus

derivados (vendidos como, por exemplo, epoetina- α como Darbepoetina, Epocept, Nanocina, Epopit, Epogen, Eprex, e Procrit; epoetina- β vendida como por exemplo NeoRecormon, Recormon e Micera), epoetina-delta (vendida como, por exemplo, Dynepo), epoetina- ω (vendida como por exemplo, Epomax), epoetina zeta (vendida como, por exemplo, Silapo e Retacrit) bem como, por exemplo, Epocept, Epotrust, Erypro Safe, Repoitina, Vintor, Epopit, Erykine, Wepox, Espogen, Relipoietina, Shanpoietina, Zyrop e EPIAO). Em uma modalidade, o Composto I, Composto II, Composto III, ou Composto IV são administrados antes da administração do fator de crescimento hematopoiético. Em uma modalidade, a administração do fator de crescimento hematopoiético é cronometrada de modo que o efeito do inibidor de CDK4/6 em HSPCs tenha se dissipado. Em uma modalidade, o fator de crescimento é administrado pelo menos 20 horas depois da administração do inibidor de CDK4/6.

[00160] Os agentes quimioterapêuticos adicionais aqui considerados, particularmente no tratamento do tecido anormal do sistema reprodutivo feminino tal como câncer de mama, ovariano, endometrial, ou uterino, incluem um inibidor de estrógeno incluindo mas não limitados a um SERM (modulador do receptor de estrógeno seletivo), um SERD (degradador seletivo do receptor de estrógeno), um degradador completo do receptor de estrógeno, ou outra forma de antagonista de estrógeno parcial ou completo. Os antiestrogênios parciais, como raloxifeno e tamoxifeno retêm alguns efeitos semelhantes ao estrógeno, incluindo um estímulo semelhante ao estrógeno do crescimento uterino, e também, em alguns casos, uma ação semelhante ao estrógeno durante a progressão do câncer de mama que realmente estimula o crescimento tumoral. Ao contrário, fulvestrant, um antiestrogênio completo, é isento da ação semelhante ao estrógeno no útero e é eficaz em tumores resistentes ao tamoxifeno. Os exemplos não limitantes dos compostos antiestrogênio são providos na WO 2014/19176 concedida à

Astra Zeneca, WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132, e US2013/0178445 concedidas à Olema Pharmaceuticals, e as Patente U.S. Nos. 9.078.871, 8.853.423, e 8.703.810, bem como a US 2015/0005286, WO 2014/205136, e WO 2014/205138. Os exemplos não limitantes adicionais de compostos antiestrogênio incluem: SERMS tais como anordrina, bazedoxifeno, broparestriol, citrato de clomifeno, ciclofenila, lasofoxifeno, ormeloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, e fulvestrant; inibidores de aromatase tais como aminoglutetimida, testolactona, anastrozol, exemestano, fadrozol, formestano, e letrozol; e antigonadotropinas tais como leuprorelina, cetorelix, alilestrenol, acetato de cloromadinona, acetato de delmadinona, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de nomegestrol, acetato de noretisterona, progesterona, e espironolactona.

[00161] Os agentes quimioterapêuticos adicionais aqui considerados, particularmente no tratamento do tecido anormal do sistema reprodutivo masculino tal como câncer de próstata ou testicular, incluem, mas não são limitados a, um inibidor de andrógeno (tal como testosterona) incluindo mas não limitados a um modulador do receptor de andrógeno seletivo, um degradador do receptor de andrógeno seletivo, um degradador do receptor de andrógeno completo, ou uma outra forma de antagonista de andrógeno parcial ou completo. Em uma modalidade, o câncer de próstata ou testicular é resistente ao andrógeno. Os exemplos não limitantes de compostos antiandrogênio são providos na WO 2011/156518 e Patentes US Nos. 8.455.534 e 8.299.112. Os exemplos não limitantes adicionais de compostos antiandrogênio incluem: acetato de clormadinona, espironolactona, canrenona, drospirenona, cetoconazol, topilutamida, acetato de abiraterona, e cimetidina.

[00162] O agente quimioterapêutico pode incluir um inibidor de cinase, incluindo mas não limitados a um inibidor de fosfoinositida 3-cinase (PI3K), um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK), ou um inibidor de tirosina

cinase do baço (Syk), ou uma combinação dos mesmos.

[00163] Os inibidores de PI3k são bem conhecidos. Os exemplos de inibidores de PI3 cinase incluem mas não são limitados a Wortmanina, demetoxiviridina, perifosina, idelalisib, pictilisib, Palomid 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, e AEZS-136, duvelisib, GS-9820, GDC-0032 (2-[4-[2-(2-Isopropil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-5,6-di-idroimidazo[1,2-d][1,4]-benzoxazepin-9-il]pirazol-1-il]-2-metilpropanamida), MLN-1117 (S)-metilfosfonato de ((2R)-1-Fenoxi-2-butanil hidrogênio; ou Metil(oxo) {[(2R)-1-fenoxi-2-butanil]óxi}fosfônio)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-4-piridinil]-2-thiazolil]-1,2-pirrolidinadi-carboxamida), GSK2126458 (2,4-Difluoro-N-{2-(metilóxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}benzenesulfonamida), TGX-221 ((±)-7-metil-2-(morfolin-4-il)-9-(1-fenilaminoetil)-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-ona), GSK2636771 (dicloridreto do ácido 2-metil-1-(2-metil-3-(trifluorometil)-benzil)-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico), KIN-193 (ácido (R)-2-((1-(7-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)etil)-amino)benzoico), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-mohidroxipropan-1-ona), GS-1101 (5-fluoro-3-fenil-2-([S])-1-[9H-purin-6-ilamino]-propil)-3H-quinazolin-4-ona), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-dimetoxifenil)amino)-quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metóxi-4 metilbenzamida), BAY80-6946 (2-amino-N-(7-metóxi-8-(3-morfolinopropóxi)-2,3-di-idroimidazo[1,2-c]-quinaz), AS 252424 (5-[1-[5-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-ilideno]-tiazolidina-2,4-diona), CZ 24832 (5-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilpiridina-3-sulfonamida), buparlisib (5-[2,6-di(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)-2-piridinamina), GDC-0941 (2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]-4-(4-morfolinil)tieno[3,2-d]pirimidina), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-

1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (também conhecido como RG7422)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(carboximetil)-8-(3-guanidinopropil)-17-(hidroximetil)-3,6,9,12,15-pentaoxo-1-(4-(4-oxo-8-fenil-4H-cromen-2-il)morfolino-4-ia)-2-oxa-7,10,13,16-tetrazaoctadecan-18-oato), PF-05212384 (N-[4-[[4-(Dimetilamino)-1-piperidinil]carbonil]fenil]-N'-[4-(4,6-di-4-morfolinil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]ureia), LY3023414, BEZ235 (2-metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-di-idro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil}propano-nitrila), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-sulfamoil)fenil)-3-metóxi-4-metilbenzamida), e GSK1059615 (5-[[4-(4-Piridinil)-6-quinolinil]metileno]-2,4-tiazolidenodiona), PX886 ([[(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[bis(prop-2-enil)amino]metilideno]-5-hidroxi-9-(metoximetil)-9a,11a-dimetil-1,4,7-trioxo-2,3,3a,9,10,11-hexahidroindeno[4,5-h]isocromen-10-il]acetato (também conhecido como sonolisib)), e a estrutura descrita no WO2014/071109 tendo a fórmula:

Os inibidores de BTK são bem conhecidos. Os exemplos de inibidores de BTK incluem ibrutinib (também conhecido como PCI-32765) (Imbruvica[®]) (1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona), inibidores com base em dianilino pirimidina tais como AVL-101 e AVL-291/292 (N-(3-((5-fluoro-2-((4-(2-metoxietóxi)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida) (Avila Therapeutics) (ver a Publicação de Patente US No 2011/0117073, aqui incorporada por referência na sua totalidade), dasatinib ([N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)-tiazol-5-carboxamida], LFM-A13 (alfa-ciano-beta-hidroxi-beta-metil-N-(2,5-ibromofenil)propenamida), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-idropirazin-2-il)-2-metil-fenil)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida], CGI-560 4-(terc-butil)-N-(3-(8-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)benzamida, CGI-1746 (4-(terc-butil)-N-(2-metil-3-(4-metil-6-((4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-

amino)-5-oxo-4,5-di-idropirazin-2-il)fenil)benzamida), CNX-774 (4-(4-((4-((3-acrilamidofenil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenóxi)-N-metil-picolinamida), CTA056 (7-benzil-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-g]quinoxalin-6(5H)-ona), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenil)amino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-idropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenil)amino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-idropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 cloridreto de (4-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-2-(((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxamida), QL-47 (1-(1-acriloilindolin-6-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[h][1,6]naftiridin-2(1H)-ona), e RN486 (6-ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-idro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona), e outras moléculas capazes de inibir a atividade de BTK, por exemplo, aqueles inibidores de BTK divulgados em Akinleye *et al*, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59, totalidade da qual é aqui incorporada por referência.

[00164] Os inibidores de Syk são bem conhecidos, e incluem, por exemplo, Cerdulatinib (4-(ciclopropilamino)-2-((4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidina-5-carboxamida), entospletinib (6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina), fostamatinib (di-hidrogeno [6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil}-amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-di-idro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]fosfato de metila), sal de dissódio de fostamatinib ((6-((5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato de sódio), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-Dimetoxifenil)-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino)-nicotinamida HCl), RO9021 (amida do ácido 6-[(1R,2S)-2-Amino-ciclo-hexilamino]-4-(5,6-

dimetil-piridin-2-ilamino)-piridazina-3-carboxílico), imatinib (Gleevec; 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-(4-metil-3-[[4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il]-amino]fenil)benzamida), estaurosporina, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-aminotetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)-4-(p-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida), PP2 (1-(terc-butil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)amino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida), PRT-062607 (clorideto de 4-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-amino)-2-(((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxamida), R112 (3,3'-((5-fluoropirimidina-2,4-di-il)bis(azanedil))difenol), R348 (3-etil-4-metilpiridina), R406 (6-((5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona), YM193306 (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), 7-azaindol, piceatanol, ER-27319 (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade), Composto D (ver Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade), PRT060318 (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade), luteolina (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade), apigenina (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade), quercetina (ver Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua

totalidade), fisetina (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade), miricetina (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade), morina (ver, Singh *et al.* Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 aqui incorporada por referência na sua totalidade).

[00165] O agente quimioterapêutico também pode ser um inibidor de proteína do linfoma 2 da célula B (Bcl-2). Os inibidores de BCL-2 são conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, ABT-199 (4-[4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclo-hex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[[tetra-hidro-2H-piran-4-il]metil]amino]fenil]sulfonil]-2-[(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)óxi]benzamida), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-clorofenil)fenil]metil]-piperazin-1-il]-N-[4-[[2-(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenilsulfanilbutan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonilbenzamida), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-cloro-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3((trifluorometil)sulfonil)fenil)-sulfonil)benzamida), GX15-070 (obatoclax mesilato, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilideno]-4-metoxipirrol-2-ilideno]indol; ácido metanossulfônico))), 2-metóxi-antimicina A3, YC137 (éster 4-(4,9-dioxo-4,9-di-idronafto[2,3-d]tiazol-2-ilamino)-fenílico), pogosina, 2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etóxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etila, nilotinib-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-Dimetiletil)fenil]sulfonil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-5-[[2-(1-metiletil)fenil]metil]benzamida), Apogossipolona (ApoG2), ou G3139 (Oblimersen).

[00166] Os agentes quimioterapêuticos adicionais para o uso nos métodos aqui considerados incluem, mas não são limitados, midazolam, inibidores de MEK, inibidores de RAS, inibidores de ERK, inibidores de

ALK, inibidores de HSP (por exemplo, inibidores de HSP70 e HSP 90, ou uma combinação dos mesmos), inibidores de RAF, compostos apoptóticos, inibidores de topoisomerasas, inibidores de AKT, incluindo mas não limitados a, MK-2206, GSK690693, Perifosine, (KRX-0401), GDC-0068, Triciribine, AZD5363, Honokiol, PF-04691502, e Miltefosine, ou inibidores de FLT-3, incluindo mas não limitados a, P406, Dovitinib, Quizartinib (AC220), Amuvatinib (MP-470), Tandutinib (MLN518), ENMD-2076, e KW-2449, ou combinações dos mesmos. Os exemplos de inibidores de MEK incluem mas não são limitados a trametinib/GSKI120212 (N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetra-hidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)}fenil)acetamida), selumetinib (6-(4-bromo-2-cloroanilino)-7-fluoro-N-(2-hidroxietóxi)-3-metilbenzimidazol-5-carboxamida), pimasertib/AS703026/MSK1935369 ((S)-N-(2,3-di-idróxi-propil)-3-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)isonicotinamida), XL-518/ GDC-0973 (1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol), refametinib/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-di-idroxipropil)-ciclopropano-1-sulfonamida), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-di-idroxipropóxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-benzamida), TAK733 ((R)-3-(2,3-di-idroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietóxi)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxamida), R05126766 (3-[[3-Fluoro-2-(metilsulfamóilamino)-4-piridil]-metil]-4-metil-7-pirimidin-2-iloxicromen-2-ona), WX-554, R04987655/ CH4987655 (3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-N-(2-hidroxi-etóxi)-5-((3-oxo-1,2-oxazinan-2-il)metil)benzamida), ou AZD8330 (2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-N-(2-hidroxietóxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-idro-piridina-3-carboxamida). Os exemplos dos inibidores de RAS incluem, mas não são limitados a Reolysin e

siG12D LODER. Os exemplos de inibidores de ALK incluem mas não são limitados a Crizotinib, AP26113, e LDK378. Os inibidores de HSP incluem mas não são limitados a Geldanamicina ou 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), e Radicol.

[00167] Os inibidores de ERK conhecidos incluem SCH772984 (Merck/Schering-Plough), VTX-11e (Vertex), DEL-22379, Ulixertinib (BVD-523, VRT752271), GDC-0994, FR 180204, XMD8-92, e ERK5-IN-1.

[00168] Os inibidores de Raf são bem conhecidos, e incluem, por exemplo, Vemurafinib (N-[3-[[5-(4-Clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil]-1-propanosulfonamida), tosilato de sorafenib (4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenóxi]-N-metil-piridina-2-carboxamida; 4-metilbenzenossulfonato), AZ628 (3-(2-ciano-propan-2-il)-N-(4-metil-3-(3-metil-4-oxo-3,4-di-idroquinazolin-6-ilamino)-fenil)benzamida), NVP-BHG712 (4-metil-3-(1-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida), RAF-265 (1-metil-5-[2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-4-il]óxi-N-[4-(trifluorometil)fenil]benzimidazol-2-amina), 2-bromoaldisina (2-bromo-6,7-di-idro-1H,5H-pirrol[2,3-c]azepina-4,8-diona), Inibidor IV de Raf Cinase (2-cloro-5-(2-fenil-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenol), e N-óxido de (4-[4-[[[[4-cloro-3(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenóxi]-N-metil-2piridinacarboxamide 1-óxido de sorafenib).

[00169] Os inibidores de topoisomerase I conhecidos úteis na presente invenção incluem monocloridreto de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-di-idróxi-1H-pirano-[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona (topotecan), (S)-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]-quinolina-3,14-(4H,12H)-diona (camptotecina), (1S,9S)-1-amino-9-etil-5-fluoro-1,2,3,9,12,15-hexahidro-9-hidroxi-4-metil-10H,13H-benzo(de)pirano-(3',4':6,7)indolizino(1,2-b)quinolina-10,13-diona (exatecano), (7-(4-metil-piperazinometileno)-10,11-etilenodióxi-20(S)-camptotecina (lurtotecano), ou

(S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetra-hidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il-[1,4'bipiperidina]-1'-carboxilato (irinotecan), (R)-5-etil-9,10-difluoro-5-hidroxi-4,5-di-idrooxepino[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolina-3,15(1H,13H)-diona (diflomotecano), (4S)-11-((E)-((1,1-dimetiletóxi)imino)metil)-4-etil-4-hidroxi-1,12-di-idro-14H-pirano(3',4':6,7)indolizino(1,2-b)quinolina-3,14(4H)-diona (gimatecan), (S)-8-etil-8-hidroxi-15-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-11,14-di-idro-2H-[1,4]dioxino[2,3-g]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-9,12(3H,8H)-diona (lurtotecano), (4S)-4-etil-4-hidroxi-11-[2-[(1-metiletil)amino]etil]-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona (belotecan), 6-((1,3-di-idroxipropan-2-il)amino)-2,10-di-idróxi-12-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-12,13-di-idro-5H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5,7(6H)-diona (edotecarin), 8,9-dimetóxi-5-(2-N,N-dimetilaminoetil)-2,3-metilenodióxi-5H-dibenzo(c,h)(1,6)naftiridin-6-ona (topovale), benzo[6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-11(13H)-ona (rosettacin), (S)-4-etil-4-hidroxi-11-(2-(trimetilsilil)etil)-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona (cositecan), tetracloreto de tetracis{(4S)-9-[[1,4'-bipiperidinil]-1'-carbonil]óxi]-4,11-dietil-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetra-hidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-4-il}N,N', N'',N'''-{metanotetrailtetracis[metilenopoli(oxietileno)óxi(1-oxoetileno)]}-tetraglicinato (etirinotecano pegol), 10-hidroxi-camptotecina (HOCPT), 9-nitrocampotecina (rubitecan), SN38 (7-etil-10-hidroxicampotecina), e 10-hidroxi-9-nitrocampotecina (CPT109), (R)-9-cloro-5-etil-5-hidroxi-10-metil-12-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-4,5-di-idrooxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,15(1H,13H)-diona (elmotecan).

[00170] Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico não é um inibidor de aromatase. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico não é um agonista ou antagonista do receptor de estrógeno ou andrógeno.

Fatores de Crescimento

[00171] Em uma modalidade, as combinações de um inibidor de CDK4/6, agente quimioterapêutico, e inibidor do ponto de checagem também são combinadas com o uso de fatores de crescimento hematopoiéticos incluindo, mas não limitados a, o fator de estímulo de colônia de granulócito (G-CSF, por exemplo, vendido como Neupogen (filgrastim), Neulasta (peg-filgrastim), ou lenograstim), fator de estímulo de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF, por exemplo, vendido como molgramostim e sargramostim (Leucina)), M-CSF (fator que estimula a colônia de macrófago), Trombopoietina (fator de desenvolvimento do crescimento de megacariócito (MGDF), por exemplo, vendido como Romiplostim e Eltrombopag) interleucina (IL)-12, interleucina-3, interleucina-11 (fator de inibição da adipogênese ou oprelvecina), SCF (fator da célula tronco, fator de aço, kit-ligante, ou KL) e eritropoietina (EPO), e seus derivados (vendidos como, por exemplo, epoetina- α como Darbepoetina, Epocept, Nanocina, Epofit, Epógeno, Eprex, e Procrit; epoetina- β vendida como por exemplo, NeoRecormon, Recormon e Micera), epoetin-delta (vendido como por exemplo, Dynepo), epoetina- ω (vendido como, por exemplo, Epomax), epoetina zeta (vendido como por exemplo Silapo e Retacrit) bem como, por exemplo, Epocept, Epotrust, Erypro Safe, Repoitina, Vintor, Epofit, Eriquina, Wepox, Espogeno, Relipoietina, Shanpoietina, Zyrop e EPIAO). Em uma modalidade, o Composto I, Composto II, Composto III, ou Composto IV são administrados antes da administração do fator de crescimento hematopoiético. Em uma modalidade, a administração do fator de crescimento hematopoiético é cronometrado de modo que o efeito do inibidor de CDK4/6 nas HSPCs dissipou. Em uma modalidade, o fator de crescimento é administrado pelo menos 20 horas depois da administração do inibidor de CDK4/6.

Tipos de Câncer ou Tumor

[00172] Como aqui considerado, o uso especificamente cronometrado

de um inibidor de CDK4/6 em combinação com um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico pode ser usado no tratamento de um paciente tendo um câncer ou tumor. Em uma modalidade, o câncer ou tumor é um câncer dependente da replicação de CDK4/6 ou tumor. Em uma modalidade, o câncer ou tumor é um câncer independente da replicação de CDK4/6 ou tumor. Em uma modalidade, o câncer é um câncer ou tumor sólido. Em uma modalidade, o câncer ou tumor é um câncer ou tumor não sólido. Em uma modalidade, o tumor sólido expressa PD-L1. Em uma modalidade, o câncer é um câncer hematológico. Em alguns aspectos, o câncer é um leucemia, linfoma, ou mieloma múltiplo.

[00173] Em particular, os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar um paciente com um câncer positivo para Rb ou outro distúrbio proliferativo celular anormal positivo para Rb. Em algumas modalidades, o câncer ou distúrbio de proliferação celular é um câncer ou distúrbio de proliferação celular dependente da replicação de CDK4/6, que se refere a um câncer ou distúrbio de proliferação celular que requer a atividade de CDK4/6 para a replicação ou proliferação, ou que pode ter seu crescimento inibido através da atividade de um inibidor de CDK4/6. Os cânceres e distúrbios de tal tipo podem ser distinguidos pela (por exemplo, que tem células que apresentam) a presença de uma proteína de Retinoblastoma funcional. Tais cânceres e distúrbios são classificados como sendo positivos para Rb. Os distúrbios de proliferação celular anormal positivos para Rb, e as variações deste termo como aqui usadas, se referem aos distúrbios ou doenças causadas pela divisão não controlada ou divisão celular anormal que são distinguidos pela presença de uma proteína de Retinoblastoma funcional, que pode incluir cânceres. Em um aspecto da presente invenção, o uso de inibidores de CDK4/6 em combinação com agentes terapêuticos adicionais e métodos aqui descritos pode ser usado para tratar um distúrbio de proliferação celular anormal positivo para Rb não canceroso. Os exemplos de tais distúrbios

podem incluir a linfoproliferação não maligna, neoplasmas de mama não malignos, psoríase, artrite, dermatite, lesões ou polpas no colon pré-cancerosas, distúrbios de angiogênese, doenças inflamatórias mediadas imune e mediadas não imune, artrite, degeneração macular relacionada com a idade, diabetes, e outros distúrbios de proliferação celular não cancerosos ou benignos.

[00174] Os cânceres alvejados adequados para a administração de um composto aqui descrito podem incluir, positivos para Rb: câncer positivo para o receptor de estrógeno, câncer de mama avançado negativo para HER2, câncer de mama metastático de linhagem tardia, lipossarcoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer hepático, câncer ovariano, glioblastoma, tumores sólidos refratários, câncer de mama positivo para retinoblastoma bem como cânceres endometriais, vaginais e ovarianos e pulmonares e brônquicos positivos para retinoblastoma, adenocarcinoma do cólon, adenocarcinoma do reto, tumores da célula germinal do sistema nervoso central, teratomas, câncer de mama negativo para o receptor de estrógeno, câncer de mama positive para o receptor de estrógeno, tumores da célula germinal testicular familiar, câncer de mama negative para HER2, câncer de mama positive para HER2, câncer de mama masculino, teratomas ovarianos imaturos, teratomas ovarianos maduro, teratomas ovarianos monodérmicos e altamente especializados, câncer de mama negativo para o receptor de progesterona, câncer de mama positivo para o receptor de progesterona, câncer de mama recorrente, câncer de cólon recorrente, tumores da célula germinal extragonadal recorrente, tumor da célula germinal não-semimatoso extragonadal recorrente, seminomas extragonadais recorrentes, tumores da célula germinal testicular malignas recorrentes, melanomas recorrentes, tumores celulares germinais ovarianos recorrentes, câncer retal recorrente, tumores da célula germinal não-semimatosos extragonadais no estágio III, seminomas extragonadais no estágio III, tumores da célula

germinal testicular maligna no estágio III, tumores da célula germinal ovariana no estágio III, cânceres de mama no estágio IV , cânceres do colon no estágio IV, tumores da célula germinal não semimatosas extragonadais no estágio IV, seminomas extragonadais no estágio IV, melanomas no estágio IV, tumores da célula germinal ovariana no estágio IV, cânceres retais no estágio IV, teratomas testiculares imaturos, teratomas testiculares maduros. Em modalidades particulares, os cânceres alvejados incluíram câncer de mama avançado negativo para HER2, positivo para o receptor de estrógeno, câncer de mama metastático de linhagem tardia, lipossarcoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer hepático, câncer ovariano, glioblastoma, tumores sólidos refratários, câncer de mama positivo para retinoblastoma bem como cânceres endometriais, vaginais e ovarianos e pulmonares e brônquicos positivos para retinoblastoma, câncer colorretal metastático, melanoma metastático com mutação ou amplificação de CDK4, ou refratário à cisplatina, tumores da célula germinal irressecáveis.

[00175] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de bexiga, câncer gastroesofágico, sarcoma de tecido mole, câncer de colangio/vesícula biliar, câncer ovariano, ou câncer cervical.

[00176] Em uma modalidade, o câncer positivo para Rb é selecionado de um carcinoma positivo para Rb, sarcoma, incluindo, mas não limitados a, cancer pulmonar, cancer ósseo, cancer pancreático, cancer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, câncer de cólon, câncer de mama, câncer uterino, carcinoma dos tubos de falópi, carcinoma do endométrio, carcinoma da nuca, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, câncer do esôfago, câncer do intestino pequeno, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireoide, câncer da glândula paratireoide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido mole, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer de próstata, câncer da bexiga, câncer renal ou

uréter, carcinoma da célula renal, carcinoma da pélvis renal, neoplasmas do sistema nervoso central (CNS), linfoma do CNS primário, tumores do eixo espinal, glioma do tronco cerebral, adenoma pituitário, ou uma combinação de um ou mais dos cânceres precedentes.

[00177] Em uma modalidade, o câncer positivo para Rb é selecionado do grupo consistindo em positivos para Rb: fibrossarcoma, mixossarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma, cordoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiossarcoma, angiossarcoma, linfangiossarcoma, Mesotelioma, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma da célula escamosa; carcinoma epidermoide, tumores anexiais da pele malignos, adenocarcinoma, hepatoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma da célula renal, hipernefoma, colangiocarcinoma, carcinoma da célula transicional, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma da célula embrionária, glioma anaplástico; glioblastoma multiforme, neuroblastoma, meduloblastoma, meningioma maligno, schwannoma maligno, neurofibrossarcoma, carcinoma paratireoide, carcinoma medular da tireoide, carcinoide brônquico, feocromocitoma, carcinoma celular da Ilhota, carcinoma maligno, paraganglioma maligno, melanoma, neoplasma celular de Merkel, cistossarcoma filóide, cânceres salivares, carcinomas tímicos, câncer de bexiga, e tumor de Wilms.

[00178] Em mais modalidades, o câncer ou distúrbio positivo para Rb inclui um distúrbio sanguíneo ou uma malignidade hematológica, incluindo, mas não limitados a, distúrbio mieloide, distúrbio linfoide, leucemia, linfoma, síndrome mielodisplástica (MDS), doença mieloproliferativa (MPD), distúrbio de mastoide, e mieloma (por exemplo, múltipla mieloma), entre outros. A proliferação anormal das células T, células B, e/ou células NK pode resultar em uma ampla faixa de doenças tais como câncer, distúrbios proliferativos e doenças inflamatórias/imunes. Um hospedeiro, por exemplo um humano aflito com qualquer um dos mesmos distúrbios pode ser tratado com uma quantidade eficaz de uma combinação como aqui descrita para obter

uma diminuição nos sintomas (um agente paliativo) ou uma diminuição na doença subjacente (um agente modificador de doença).

[00179] Os exemplos incluem o linfoma da célula T ou célula NK, por exemplo, mas não limitados a: linfoma da célula T periférico; linfoma da célula grande anaplástica, por exemplo, linfoma cinase anaplástico (ALK) positivo, linfoma da célula grande anaplástica negativa para ALK, ou linfoma da célula grande anaplástica cutâneo primário; linfoma angioimunoblástico; linfoma cutâneo da célula T, por exemplo, fungoides de micose, síndrome de Sézary, linfoma da célula grande anaplástica cutâneo primário, distúrbio linfoproliferativo da célula T CD30+ subcutânea primária; linfoma da célula T citotóxica para CD8+ primário cutâneo agressivo epidermotrópico; linfoma da célula T gama-delta primário cutâneo; linfoma da célula T CD4+ pequena média primária cutânea, e papulose linfomatoide; Leucemia/Linfoma da célula T adulta (ATLL); Linfoma da célula NK blástica; Linfoma da célula T do tipo enteropatia; Linfoma da célula T hematoesplênica gama-delta; Linfoma Linfoblástico; Linfomas de NK Nasal/célula T; linfomas da célula T relacionados ao tratamento; por exemplo, os linfomas que aparecem depois do transplante de órgão célula ou de medula óssea; leucemia prolinfocítica da célula T; leucemia linfocítica granular grande da célula T; distúrbio linfoproliferativo crônico das células NK; leucemia da célula NK agressiva; doença linfoproliferativa da célula T EBV+ sistêmica da infância (associada com infecção por EBV ativa crônica); linfoma tipo Hidroa vaciniforme; leucemia/linfoma da célula T adulta; linfoma da célula T associada com enteropatia; linfoma da célula T hepatoesplênica; ou linfoma da célula T semelhante à paniculite subcutânea.

[00180] Em uma modalidade, os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar um hospedeiro, por exemplo, um ser humano, com um distúrbio ou anormalidade da proliferação do linfoma, linfocítica ou mielocítica. Por exemplo, os métodos como aqui descritos podem ser

administrados a um hospedeiro com um Linfoma de Hodgkin ou um Linfoma que não de Hodgkin. Por exemplo, o hospedeiro pode ter um Linfoma que não de Hodgkin tal como, mas não limitado a: um Linfoma Relacionado com a AIDS; Linfoma da Célula Grande Anaplástica; Linfoma angioimunoblástico; Linfoma da célula NK blástica; Linfoma de Burkitt; Linfoma semelhante ao de Burkitt (Linfoma da Célula Pequena Não Clivada); Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico Pequeno; Linfoma Cutâneo da Célula T; Linfoma da Célula B Grande Difusa; Linfoma da Célula T do tipo enteropatia; Linfoma Folicular; Linfoma da Célula T Gama-Delta Hepatosplênica; Linfoma Linfoblástico; Linfoma da Célula do Manto; Linfoma da Zona Marginal; Linfoma da Célula T Nasal; Linfoma Pediátrico; Linfomas da Célula T Periféricos; Linfoma do Sistema Nervoso Central Primário; Leucemias da Célula T; Linfomas Transformados; Linfomas da Célula T Relacionada com Tratamento; ou Macroglobulinemia de Waldenstrom.

[00181] Alternativamente, os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar um paciente, por exemplo, um ser humano, com um Linfoma de Hodgkin, tal como, mas não limitado a: Linfoma de Hodgkin Clássico da Esclerose Nodular (CHL); CHL de Celularidade Mista; CHL da depleção de linfócito; CHL rico em linfócito; Linfoma de Hodgkin Predominante em Linfócito; ou HL Predominante em Linfócito Nodular.

[00182] Alternativamente, os métodos aqui descritos, podem ser usados para tratar um linfoma da célula B específico ou distúrbio proliferativo tal como, mas não limitado a: mieloma múltiplo; linfoma da célula grande B difusa; linfoma folicular; linfoma tissular linfático associado à mucosa (MALT); linfoma linfocítico da célula pequena; linfoma da célula B grande mediastinal; linfoma da célula B marginal nodal (NMZL); linfoma de zona marginal esplênico (SMZL); linfoma da célula B grande intravascular; linfoma de efusão primária; ou granulomatose linfomatoide; leucemia

prolinfocítica da célula B; leucemia da célula capilar; linfoma/leucemia esplênicos, não classificáveis; linfoma da célula B pequena de polpa vermelha difusa esplênica; leucemia da célula capilar-variante; linfoma linfoplasmacítico; doenças de cadeia pesada, por exemplo, doença de cadeia pesada alfa, doença de cadeia pesada gama, doença de cadeia pesada Mu; mieloma da célula plasmática; plasmacitoma solitário dos ossos; plasmacitoma extraósseo; linfoma de centro folicular cutâneos primário; linfoma da célula B grande rica em célula T/histiócito; DLBCL associado com inflamação crônica; vírus de Epstein-Barr (EBV)+ DLBCL da fase idosa; linfoma da célula B grande primário mediastinal (tímico); DLBCL primário cutâneo, tipo de perna; linfoma da célula B grande ALK+; linfoma plasmablastico; Linfoma da célula B grande surgindo em multicêntricos associados com HHV8; doença de Castleman; linfoma da célula B, não classificável, com características intermediárias entre linfoma difuso da célula B grande; ou linfoma da célula B, não classificável, com características intermediárias entre o linfoma difuso da célula B grande e linfoma de Hodgkin clássico.

[00183] Em uma modalidade, os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar uma leucemia. Por exemplo, o paciente pode estar sofrendo de uma leucemia aguda ou leucemia crônica de uma origem linfocítica ou mielógena, tal como, mas não limitada a: leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia mielógena aguda (AML); leucemia linfocítica crônica (CLL); leucemia mielógena crônica (CML); leucemia mielomonocítica juvenil (JMML); leucemia da célula capilar (HCL); leucemia promielocítica aguda (um subtipo de AML); leucemia linfocítica granular grande; ou Leucemia crônica da célula T adulta. Em uma modalidade, o paciente tem uma leucemia aguda mielógena, por exemplo, uma AML não diferenciada (M0); leucemia mieloblástica (M1; com/sem maturação celular mínima); leucemia mieloblástica (M2; com maturação celular); leucemia promielocítica (M3 ou

variante de M3 [M3V]); leucemia de mielomonocítica (M4 ou variante de M4 com eosinofilia [M4E]); leucemia monocítica (M5); eritroleucemia (M6); ou leucemia megacarioblástico (M7).

[00184] Em algumas modalidades, o câncer a ser tratado é selecionado de câncer de mama avançado negativo para HER2, positivo para o receptor de estrógeno, câncer de mama metastático de linhagem tardia, lipossarcoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer hepático, câncer ovariano, glioblastoma, tumores sólidos refratários, câncer de mama positivo para retinoblastoma bem como cânceres endometriais, vaginais e ovarianos e pulmonares e brônquicos positivos para retinoblastoma.

[00185] Distúrbios de proliferação celular independentes da replicação de CDK 4/6, por exemplo, como visto em alguns tipos de câncer, podem ser distinguidos por um ou uma combinação de atividade aumentada de cinase 1 dependente de ciclina (CDK1), atividade aumentada de cinase 2 dependente da ciclina (CDK2), perda, deficiência, ou ausência da proteína supressora do tumor de retinoblastoma (Rb)(Rb-nulo), altos níveis de expressão de MYC, ciclina E1, E2 aumentadas, e ciclina A aumentada. O câncer pode ser distinguido por uma expressão reduzida da proteína supressora do tumor de retinoblastoma ou uma proteína ou proteínas membros da família de retinoblastoma (tais como, mas não limitados a p107 e p130). Em uma modalidade, o paciente tem um câncer deficiente em Rb ou nulo em Rb, incluindo mas não limitados a câncer pulmonar de célula pequena, câncer de mama triplo negativo, câncer de cabeça e pescoço positivo para HPV, retinoblastoma, câncer de bexiga negativo para Rb, câncer de próstata negativo para Rb, osteossarcoma, ou câncer cervical.

[00186] Os cânceres dependentes da replicação de CDK4/6 podem ser deduzidos com base no tipo de tumor e genéticas moleculares usando técnicas padrão, e podem ser distinguidos por um ou mais do grupo incluindo, mas não limitados a, atividade aumentada de CDK1 ou CDK2, perda, deficiência, ou

ausência da proteína supressora do tumor de retinoblastoma (Rb), altos níveis de expressão de MYC, ciclina E aumentada (por exemplo, E1 ou E2) e ciclina A aumentada, ou a expressão de uma proteína que inativa Rb (tal como E7 codificado por HPV). Tais cânceres podem incluir, mas não são limitados a, câncer pulmonar de célula pequena, retinoblastoma, malignidades positivas para HPV como câncer cervical e alguns cânceres de cabeça de pescoço, tumores amplificados por MYC tais como Linfoma de Burkitts, e câncer de mama triplo negativo; algumas classes de sarcoma, algumas classes de carcinoma pulmonar de célula que não pequena, algumas classes de melanoma, algumas classes de câncer pancreático, algumas classes de leucemia, algumas classes de linfoma, algumas classes de câncer cerebral, algumas classes de câncer de cólon, algumas classes de câncer de próstata, algumas classes de câncer ovariano, algumas classes de câncer uterino, algumas classes de cânceres de tireoide e outros tecidos endócrinos, algumas classes de cânceres salivares, algumas classes de carcinomas tímicos, algumas classes de cânceres renais, algumas classes de cânceres de bexiga, e algumas classes de cânceres testiculares.

[00187] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado de um câncer pulmonar de célula pequena, retinoblastoma, e ou câncer de mama “tipo basal” triplo negativo (negative para ER/PR/Her2), que quase sempre têm uma proteína supressora inativada do tumor de Retinoblastomas (Rb), e portanto não requer a atividade de CDK4/6 para proliferar. O câncer de mama (tipo basal) triplo negativo também é quase sempre nulo em Rb do ponto de vista genético ou funcional. Além disso, alguns cânceres viralmente induzidos (por exemplo câncer cervical e subconjuntos de cancer de cabeça e pescoço) expressam uma proteína viral (E7) que inativa Rb tornando estes tumores funcionalmente nulos em Rb. Alguns cânceres de pulmão também são acreditados ser causados por HPV. Em uma modalidade particular, o câncer é câncer pulmonar de célula pequena, e o paciente é tratado com um Agente

que danifica o DNA selecionado do grupo consistindo em etoposídeo, carboplatina, e cisplatina, ou uma combinação dos mesmos.

[00188] A presença ou ausência da proteína supressora do tumor de retinoblastoma (Rb) (positivos para Rb) pode ser determinada através de qualquer um dos ensaios padrão conhecidos àqueles versados na técnica, incluindo mas não limitados a Western Blot, ELISA (ensaio imunossorvente ligado à enzima), IHC (imuno-histoquímica), e FACS (separação celular ativada por fluorescência). A seleção do ensaio dependerá do tecido, linhagem celular ou amostra de tecido substituída que é utilizado para um exemplo, por exemplo, Western Blot e ELISA pode, ser usados com qualquer ou todos os tipos de tecidos, linhagem celulares ou tecidos substituídos, considerando que o método de IHC seria mais apropriado em que o tecido utilizado nos métodos da presente invenção foi uma biópsia tumoral. A análise de FACS seria mais aplicável às amostras que foram suspensões celulares únicas tal como as linhagens celulares e células mononucleares do sangue periférico isolado. Ver, por exemplo, a US 20070212736 “Functional Imuno-histochemical Cell Cycle Analysis as um Prognostic Indicator for Cancer”. Alternativamente, o teste genético molecular pode ser usado para a determinação do estado do gene do retinoblastoma. O teste molecular genético para o retinoblastoma inclui o seguinte como descrito em Lohmann and Gallie “Retinoblastoma. Gene Reviews” (2010): “A comprehensive, sensitive and economical approach for the detection of mutations in the RB1 gene in retinoblastoma” *Journal of Genetics*, 88(4), 517-527 (2009).

[00189] Em uma modalidade, o paciente tem um câncer que expressa PD-L1. A expressão de PD-L1 pode ser determinada pelos métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, a expressão de PD-L1 pode ser detectada usando PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, o teste de imuno-histoquímica de diagnóstico (IHC) *in vitro* aprovado pelo FDA desenvolvido pela Dako and Bristol-Meyers Squibb como um teste acompanhante para o tratamento com

pembrolizumab. Este é um ensaio qualitativo usando Monoclonal Anti-PD-L1 de camundongo, Clone 22C3 PD-L1 e um Sistema de visualização EnVision FLEX em Autostainer Lin 48 para detectar PD-L1 em tecido humano de câncer pulmonar de célula não pequena fixado em formalina, embebido em parafina (FFPE). Os níveis de expressão podem ser medidos usando a contagem de proporção tumoral (TPS), que mede a porcentagem das células de tumor viáveis mostrando o tingimento de membrana parcial ou completo. O tingimento pode apresentar a expressão de PD-L1 de 1% a 100%.

[00190] A expressão de PD-L1 também pode ser detectada usando PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, o teste de imuno-histoquímica de diagnóstico (IHC) *in vitro* aprovado pelo FDA desenvolvido pela Dako and Merck como um teste acompanhante para o tratamento com nivolumab. Este ensaio qualitativo usa o anti-PD-L1 monoclonal de coelho, Clone 28-8 e um sistema de visualização EnVision FLEX em Autostainer Lin 48 para detectar PD-L1 em tecido humano de câncer pulmonar de célula não pequena fixo em formalina, embebido em parafina (FFPE).

[00191] Outros testes comercialmente disponíveis para a detecção de PD-L1 incluem o ensaio Ventana SP263 (desenvolvido por Ventana em colaboração com a AstraZeneca) que utiliza anti-PD-L1 monoclonal de coelho, Clone SP263 e o Ensaio Ventana SP142 (desenvolvido pela Ventana em colaboração com Genentech/Roche) que usa o anti-PD-L1 monoclonal de coelho, clone SP142.

[00192] Em uma modalidade, o câncer que expressa PD-L1 é selecionado de carcinoma pulmonar da célula pequena, carcinoma pulmonar de célula que não pequena, câncer de bexiga, carcinoma da célula renal, câncer gástrico, câncer de cabeça de pescoço, mesotelioma, carcinoma da célula Merkel, cancer ovariano, melanoma, câncer pancreático, ou outros tumores sólidos.

Regimes de Tratamento

[00193] Como aqui considerado, a administração do inibidor de CDK4/6, em combinação com um agente quimioterapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico que danifica o DNA, e inibidor do ponto de checagem imunológico, é cronometrado especificamente em uma dose aqui descrita de modo que a captura de G0/G1 induzida pelo inibidor de CDK4/6 é de curto duração e transitória por natureza. As células que são inativas dentro da fase G1 do ciclo celular são mais resistentes aos efeitos danosos dos agentes quimioterapêuticos dos que as células de proliferação.

[00194] Como aqui descrito, o inibidor de CDK4/6 pode ser administrado ao paciente antes do tratamento com um agente quimioterapêutico, durante tratamento com um agente quimioterapêutico, depois da exposição a um agente quimioterapêutico, ou uma combinação dos mesmos. Como aqui considerado, o inibidor de CDK4/6 é tipicamente administrado de uma maneira que permite o acesso fácil do fármaco à corrente sanguínea, por exemplo, por intermédio de uma injeção intravenosa (IV). Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é administrado ao paciente menos do que cerca de 24 horas, 20 horas, 16 horas, 12 horas, 8 horas, ou 4 horas, 2,5 horas, 2 horas, 1 hora, ½ hora ou menos antes do tratamento com o agente quimioterapêutico. Em uma modalidade alternativa, o composto é administrado ao paciente menos do que cerca de 48 horas, 40 horas, 36 horas, ou 32 horas ou menos antes do tratamento com o agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00195] Tipicamente, o inibidor de CDK4/6 é administrado ao paciente antes do tratamento com o agente quimioterapêutico tal que o composto atinja níveis de soro de pico antes ou durante o tratamento com o agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é administrado ao paciente cerca de 30 minutos antes da administração do

agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é administrado ao paciente durante um período de cerca de 30 minutos e depois ao paciente é administrado um agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é administrado concomitantemente, ou próximo a este, com a exposição ao agente quimioterapêutico. Se desejado, o composto pode ser administrado múltiplas vezes durante o agente tratamento quimioterapêutico para maximizar a inibição, especialmente quando o medicamento quimioterapêutico é administrado durante um período mais longo ou tem uma meia vida longa. Em uma modalidade alternativa, o inibidor de CDK4/6 pode ser administrado após a exposição ao agente quimioterapêutico se desejado para mitigar o dano em células saudáveis associado com a exposição ao agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, o inibidor de CDK4/6 é administrado até cerca de ½ hora, até cerca de 1 hora, até cerca de 2 horas, até cerca de 4 horas, até cerca de 8 horas, até cerca de 10 horas, até cerca de 12 horas, até cerca de 14 horas, até cerca de 16 horas, ou até cerca de 20 horas ou mais após a exposição ao agente quimioterapêutico. Em uma modalidade particular, o inibidor de CDK4/6 é administrado até entre cerca de 12 horas e 20 horas após a exposição ao agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00196] Em um aspecto, o uso de um inibidor de CDK4/6 pode ser administrado em um horário de dosagem de indução com um horário ou regime de dosagem quimioterapêutica padrão, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico para um ciclo de múltiplos dias. Em uma modalidade, o ciclo de múltiplos dias é de 21 dias. Em outra modalidade, o ciclo de 21 dias é repetido 1, 2, 3, 4, ou 5 vezes ou mais. Por exemplo, o inibidor de CDK4/6 pode ser administrado de modo que as HSPCs dependentes da replicação de CDK4/6 e as células imunoefetoras são

aprisionadas na fase G1 durante a exposição ao agente quimioterapêutico em que, devido à dissipação rápida do efeito de aprisionamento de G1 dos compostos, um número significativo de células saudáveis reentram no ciclo celular e são capazes de se tornar ativadas e/ou replicar logo depois da exposição ao agente quimioterapêutico, por exemplo, dentro menos do que cerca de 24, 30, 40, ou cerca de 48 horas. Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6 é administrado em combinação com um agente quimioterapêutico e um inibidor do ponto de checagem imunológico incluindo mas não limitados a um regime de tratamento em que o agente quimioterapêutico é administrado: no dia 1 a 3 a cada 21 dias; nos dias de 1 a 3 a cada 28 dias; no dia 1 a cada 3 semanas; no dia 1, dia 8, e dia 15 a cada 28 dias, no dia 1 e dia 8 a cada 28 dias; nos dias 1 e 8 a cada 21 dias; nos dias 1 a 5 a cada 21 dias; 1 dia por semana de 6 a 8 semanas; nos dias 1, 22, e 43; dias 1 e 2 semanalmente; dias 1 a 4 e 22 a 25; dias 1 a 4, 22 a 25, e 43 a 46; e regimes do tipo similar, em que as células dependentes da replicação de CDK4/6 são aprisionadas na fase G1 durante a exposição ao agente quimioterapêutico. Em outra modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado todos os dias, dia sim-dia não, a cada três dias, uma vez por semana, ou duas vezes por semana. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um PD-1, PD-L1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, os agentes de quimioterapia são carboplatina e etoposídeo. Em uma modalidade, o agente de quimioterapia é topotecano.

[00197] Em um aspecto, o uso de o inibidor de CDK4/6 pode ser administrado em um horário de dosagem de manutenção com um horário ou regime de dosagem quimioterapêutica padrão e inibidor do ponto de checagem imunológico, em que o inibidor de CDK4/6 e o agente de

quimioterapia são administrados sozinhos por um ciclo de múltiplos dias e uma vez que o ciclo de múltiplos dias está completo, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 e o agente de quimioterapia são administrados por um ciclo de 21 dias e iniciando no dia 22, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado por pelo menos 21 dias, pelo menos 42 dias, pelo menos 63 dias, enfim 84 dias, ou pelo menos 105 dias. Em uma modalidade, o ciclo de 21 dias do inibidor de CDK4/6 e administração da quimioterapia é repetido 1, 2, 3, 4, ou 5 vezes antes do inibidor do ponto de checagem imunológico ser administrado. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez ao dia. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado dia sim-dia não. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado a cada três dias. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez por semana. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1, inibidor de PD-L1, ou inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab, e os agentes de quimioterapia são carboplatina e etoposídeo. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, o inibidor do ponto de checagem imunológico é atezolizumab, e o agente de quimioterapia é topotecano.

[00198] Em um aspecto, o uso de um inibidor de CDK4/6 pode ser administrado em um horário de dosagem de indução e de manutenção com um horário ou regime de dosagem quimioterapêutica padrão e inibidor do ponto de checagem imunológico, em que o inibidor de CDK4/6, o agente de quimioterapia, e o inibidor do ponto de checagem imunológico são administrados por um ciclo de múltiplos dias na fase de indução e uma vez que o ciclo de múltiplos dias está completo, o inibidor do ponto de checagem

imunológico é novamente administrado na fase de manutenção. Em uma modalidade, a fase de indução é um ciclo de 21 dias. Em outra modalidade, a fase de indução de 21 dias é repetida até 1, 2, 3, 4, ou 5 vezes. Em uma modalidade, a fase de manutenção é de pelo menos 21 dias, pelo menos 42 dias, pelo menos 63 dias, e finalmente 84 dias, ou pelo menos 105 dias. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez ao dia. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado dia sim-dia não. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado a cada três dias. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez por semana. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, o inibidor do ponto de checagem imunológico é selecionado de um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, ou um inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab, e os agentes de quimioterapia são carboplatina e etoposídeo. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, o inibidor do ponto de checagem imunológico é atezolizumab, e o agente de quimioterapia é topotecano.

[00199] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para aumentar uma população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória é aumentada em até 10%, 20%, 30%, 40%, 50% ou mais se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora

imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 10% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 20% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 30% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 40% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 50% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de

CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy®), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®), e pidilizumab.

[00200] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para aumentar a ativação da célula T em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a célula T ativada é uma célula T CD4+. Em uma modalidade, a célula T ativada é uma célula T CD8+. Em uma modalidade, as células T ativadas produzem interferon γ . Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, ou mais. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 5%. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 10%. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 15%. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 20%. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL2, do gene IL18, ou do gene LTA. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL2. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL18. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene LTA. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do

ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00201] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico pode ser usado para reduzir a população das células T reguladoras (Tregs) em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente sofrendo de câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a Treg é uma Treg CD4+CD25+. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 10%, 20%, 30%, 40% ou mais se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 10% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 20% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 30% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em

uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 40% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00202] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para inibir a função imunossupressora das células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a Treg é uma Treg CD4+CD25+. Em uma modalidade, a proporção de Tregs intratumorais na população de células T CD4+ é até 10, 20, 25, 30, 35, 40 ou 50% menor, se comparado ao agente de quimioterapia/inibidor do ponto de checagem sozinho, depois de pelo menos 7, 8, 9, 10, ou 15 dias ou mais depois do tratamento. Em uma modalidade, a função imunossupressora das células T reguladoras é medida por uma diminuição em Fosfo-Rb. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50% ou mais se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma

célula T reguladora são diminuídos em cerca de 10% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 20% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 30% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 40% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 50% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00203] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente

quimioterapêutico, pode ser usado para aumentar a geração das células T de memória específica de tumor em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em pelo menos aproximadamente 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1% ou mais da população de células T totais. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 0,25% da população de célula T total. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 0,5% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 0,75% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 1% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em pelo menos aproximadamente 0,5%, 1%, 1,5%, ou mais da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em cerca de 0,5% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em cerca de 1% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em cerca de 1,5% da população total de célula T. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de

checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00204] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para proteger as células imunológicas intratumor da quimioterapia em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a proteção das células imunológicas intratumor da toxicidade da quimioterapia leva a uma resposta imune antitumor aumentada. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são selecionadas de células T CD8+, células T CD4+, células exterminadoras naturais, células monocíticas supressoras derivadas de mielóide (mMDSCs), e células supressoras derivadas de mielóide granulocítica (gMDSCs). Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são as células T CD8+. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são as células T CD4+. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumor protegidas são as células exterminadoras naturais. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são mMDSCs. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são gMDSCs. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é pelo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, ou 30% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é cerca de 5% maior do que a proliferação

das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é cerca de 10% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é cerca de 15% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 20% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 25% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 30% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em até aproximadamente 50%, 60%, 70%, 75%, 80% ou mais em aproximadamente de 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 50% em aproximadamente de 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 60% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das

células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 70% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 75% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 80% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais podem se recuperar em aproximadamente igual a ou menos do que 30, 40, 45, 48, 50, ou 60 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 30 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 40 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 45 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 48 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 50 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 60 horas. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00205] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para aumentar uma população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória é aumentada em até 10%, 20%, 30%, 40%, 50% ou mais se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma

população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 10% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 20% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 30% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 40% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, a população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 50% se comparado à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral sem a administração especificamente cronometrada de um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de

CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I.

[00206] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para aumentar a ativação da célula T em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a célula T ativada é uma célula T CD4+. Em uma modalidade, a célula T ativada é uma célula T CD8+. Em uma modalidade, as células T ativadas produzem interferon γ . Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, ou mais. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 5%. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 10%. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 15%. Em uma modalidade, a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é de cerca de 20%. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL2, do gene IL18, ou do gene LTA. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL2. Em uma modalidade, a produção de interferon γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene IL18. Em uma modalidade, a produção de interferon

γ é aumentada devido à supra-regulagem do gene LTA. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00207] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para reduzir a população de células T reguladoras (Tregs) em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente sofrendo de câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a Treg é uma Treg CD4+CD25+. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 10%, 20%, 30%, 40% ou mais se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 10% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 20% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida. Em uma modalidade, a população

de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 30% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida. Em uma modalidade, a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral é diminuída em cerca de 40% se comparado a uma população de infiltrado da célula intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00208] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para inibir a função imunossupressora das células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a Treg é uma Treg CD4+CD25+. Em uma modalidade, a proporção das Tregs intratumorais na população de células T CD4+ é até 10, 20, 25, 30, 35, 40 ou 50% menor, se comparado ao agente de quimioterapia/inibidor do ponto de checagem sozinho, depois de pelo menos 7, 8, 9, 10, ou 15 dias ou mais depois tratamento. Em uma modalidade, a função imunossupressora das células T reguladoras é medida por uma diminuição em Fosfo-Rb. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50% ou mais se comparado a uma população

de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 10% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 20% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 30% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 40% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, os níveis de Fosfo-Rb em uma célula T reguladora são diminuídos em cerca de 50% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral de um paciente que não recebe um inibidor de CDK4/6. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00209] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para aumentar a geração das células T de

memória específica de tumor em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em pelo menos aproximadamente 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1% ou mais da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 0,25% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 0,5% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 0,75% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no baço do paciente é aumentada em cerca de 1% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em pelo menos aproximadamente 0,5%, 1%, 1,5%, ou mais da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em cerca de 0,5% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em cerca de 1% da população total de célula T. Em uma modalidade, a porcentagem das células T da memória específica de tumor encontrada no sangue do paciente é aumentada em cerca de 1,5% da população total de célula T. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo

consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00210] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico e um agente quimioterapêutico, pode ser usado para proteger as células imunológicas intratumorais da quimioterapia em um paciente com câncer ou um tumor. Em uma modalidade, a proteção das células imunológicas intratumorais da toxicidade da quimioterapia leva a uma resposta imune antitumor aumentada. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são selecionadas de células T CD8+, células T CD4+, células exterminadoras naturais, células supressoras monocíticas derivadas de mielóide (mMDSCs), e células supressoras derivadas de mielóide granulocíticas (gMDSCs). Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são células T CD8+. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são as células T CD4+. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são células exterminadoras naturais. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são mMDSCs. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais protegidas são gMDSCs. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de pelo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, ou 30% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 5% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 10% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em

por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 15% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 20% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 25% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, a proliferação em por cento das células imunológicas intratumorais é de cerca de 30% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em até aproximadamente 50%, 60%, 70%, 75%, 80% ou mais em aproximadamente de 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 50% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 60% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 70% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 75% em aproximadamente 6 a 24

horas. Em uma modalidade, a proliferação das células imunológicas intratumorais pode ser inibida em cerca de 80% em aproximadamente 6 a 24 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais podem se recuperar em aproximadamente igual a ou menos do que 30, 40, 45, 48, 50, ou 60 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 30 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 40 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 45 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 48 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 50 horas. Em uma modalidade, as células imunológicas intratumorais se recuperam em cerca de 60 horas.

[00211] Em uma modalidade, o paciente tem câncer pulmonar de célula pequena e o Composto I inibidor de CDK4/6 é administrado intravenosamente durante um período de cerca de 30 minutos, cerca de 30 minutos antes da administração do etoposídeo ou carboplatina no dia 1, e etoposídeo nos dias 2 e 3 durante um ciclo de tratamento de 21 dias, em que o paciente é administrado tanto com etoposídeo quanto com carboplatina no dia 1 e etoposídeo no dia 2 e 3 durante um protocolo de tratamento de primeira linha de ciclo de 21 dias, em que o paciente é novamente administrado um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um PD-1, inibidor de CTLA-4, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 tal como atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um

grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00212] Em uma modalidade, o paciente tem câncer pulmonar de célula pequena e o Composto I inibidor de CDK4/6 é administrado intravenosamente durante um período de cerca de 30 minutos cerca de 30 minutos antes da administração de topotecano durante um ciclo de tratamento de 21 dias, em que o paciente é administrado com topotecano nos dias 1, 2, 3, 4, e 5 durante um ciclo de 21 dias do protocolo de tratamento de segunda ou terceira linha, em que o paciente é administrado ainda com um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 tal como atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00213] Em uma modalidade, o paciente tem câncer pulmonar de célula pequena e o Composto I inibidor de CDK4/6 é administrado intravenosamente durante um período de cerca de 30 minutos cerca de 30 minutos antes da administração de topotecano durante um ciclo de tratamento de 21 dias, em que o paciente é administrado com topotecano nos dias 1, 2, e 3 durante um ciclo de 21 dias do protocolo de tratamento de segunda ou terceira linha, em que o paciente é administrado ainda com um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem

imunológico é um inibidor de PD-L1 tal como atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00214] Em uma modalidade, o paciente tem câncer pulmonar de célula pequena e o Composto I inibidor de CDK4/6 é administrado em um horário de dosagem de indução e de manutenção, em que o Composto I é administrado intravenosamente durante um período de cerca de 30 minutos cerca de 30 minutos antes da administração de carboplatina, etoposídeo, e do inibidor do ponto de checagem imunológico, em que a carboplatina é administrada no dia 1 e o etoposídeo é administrado no dia 1, dia 2 e dia 3 de uma fase de indução de 21 dias do ciclo quimioterapêutico e o ciclo de 21 dias é repetido 1, 2, 3, 4, ou 5 vezes, em que o paciente é administrado ainda apenas com o inibidor do ponto de checagem imunológico em uma fase de manutenção que começa quando a fase de indução está completa. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado ainda como na fase de manutenção durante pelo menos 21 dias, pelo menos 42 dias, pelo menos 63 dias, pelo menos 84 dias, ou pelo menos 105 dias. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez ao dia. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado dia sim-dia não. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado a cada três dias. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez por semana. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é atezolizumab.

[00215] Em uma modalidade, o paciente tem câncer pulmonar de

célula pequena e o Composto I inibidor de CDK4/6 é administrado em um horário de dosagem de indução e de manutenção, em que o Composto I é administrado intravenosamente durante um período de cerca de 30 minutos cerca de 30 minutos antes da administração de topotecano e o inibidor do ponto de checagem imunológico em cada um de dia 1, dia 2, dia 3, dia 4, e dia 5 de uma fase de indução de 21 dias do ciclo quimioterapêutico e o ciclo de 21 dias é repetido quatro vezes, em que o paciente é administrado ainda apenas com o inibidor do ponto de checagem imunológico em uma fase de manutenção que começa quando a fase de indução está completa. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado ainda como na fase de manutenção durante pelo menos 21 dias, pelo menos 42 dias, pelo menos 63 dias, pelo menos 84 dias, ou pelo menos 105 dias. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez ao dia. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado dia sim-dia não. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado a cada três dias. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado uma vez por semana. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é atezolizumab.

[00216] Como aqui considerado, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico por exemplo, mas não limitados a, um protocolo de terapia de câncer pulmonar de célula pequena tal como, mas não limitado a: cisplatina 60 mg/m² IV no dia 1 mais etoposídeo 120 mg/m² IV nos dias 1 a 3 a cada 21d durante 4 ciclos; cisplatina 80 mg/m² IV no dia 1 mais etoposídeo 100 mg/m² IV nos dias 1 a 3 a cada 28d durante 4 ciclos; cisplatina 60 a 80 mg/m² IV no dia 1 mais etoposídeo 80 a 120 mg/m² IV nos dias 1 a 3 a cada 21 a 28d (máximo de 4 ciclos); carboplatina AUC 5 a 6 min*mg/mL IV no

dia 1 mais etoposídeo 80 a 100 mg/m² IV nos dias 1 a 3 a cada 28d (máximo de 4 ciclos); cisplatina 60 a 80 mg/m² IV no dia 1 mais etoposídeo 80 a 120 mg/m² IV nos dias 1 a 3 a cada 21 a 28d; carboplatina AUC 5 a 6 min*mg/mL IV no dia 1 mais etoposídeo 80 a 100 mg/m² IV nos dias 1 a 3 a cada 28d (máximo de 6 ciclos); cisplatina 60 mg/m² IV no dia 1 mais irinotecano 60 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d (máximo de 6 ciclos); cisplatina 30 mg/m² IV nos dias 1 e 8 ou 80 mg/m² IV no dia 1 mais irinotecano 65 mg/m² IV nos dias 1 e 8 a cada 21d (máximo de 6 ciclos); carboplatina AUC 5 min*mg/mL IV no dia 1 mais irinotecano 50 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d (máximo de 6 ciclos); carboplatina AUC 4 a 5 IV no dia 1 mais irinotecano 150 a 200 mg/m² IV no dia 1 a cada 21d (máximo de 6 ciclos); ciclofosfamida 800 a 1000 mg/m² IV no dia 1 mais doxorrubicina 40 a 50 mg/m² IV no dia 1 mais vincristina 1 a 1,4 mg/m² IV no dia 1 a cada 21 a 28d (máximo de 6 ciclos); Etoposídeo 50 mg/m² PO diariamente durante 3 semanas a cada 4 semanas; topotecano 2,3 mg/m² PO nos dias 1 a 5 a cada 21d; topotecano 1,5 mg/m² IV nos dias 1 a 5 a cada 21d; carboplatina AUC 5 min*mg/mL IV no dia 1 mais irinotecano 50 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d; carboplatina AUC 4 a 5 IV no dia 1 mais irinotecano 150 a 200 mg/m² IV no dia 1 a cada 21d; cisplatina 30 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 mais irinotecano 60 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d; cisplatina 60 mg/m² IV no dia 1 mais irinotecano 60 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d; cisplatina 30 mg/m² IV nos dias 1 e 8 ou 80 mg/m² IV no dia 1 mais irinotecano 65 mg/m² IV nos dias 1 e 8 a cada 21d; paclitaxel 80 mg/m² IV semanalmente durante 6 semanas a cada 8 semanas; paclitaxel 175 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; etoposídeo 50 mg/m² PO diariamente durante 3 semanas a cada 4 semanas; topotecano 2,3 mg/m² PO nos dias 1 a 5 a cada 21d; topotecano 1,5 mg/m² IV nos dias 1 a 5 a cada 21d; carboplatina AUC 5 min*mg/mL IV no dia 1 mais irinotecano 50 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d; carboplatina AUC 4 a 5 IV no dia 1 mais

irinotecano 150 a 200 mg/m² IV no dia 1 a cada 21d; cisplatina 30 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 mais irinotecano 60 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d; cisplatina 60 mg/m² IV no dia 1 mais irinotecano 60 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 28d; cisplatina 30 mg/m² IV nos dias 1 e 8 ou 80 mg/m² IV no dia 1 mais irinotecano 65 mg/m² IV nos dias 1 e 8 a cada 21d; paclitaxel 80 mg/m² IV semanalmente durante 6 semanas a cada 8 semanas; e paclitaxel 175 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas. Em modalidades alternativas, o Composto I é administrado para prover quimioproteção em um protocolo de terapia de câncer pulmonar de célula pequena tal como, mas não limitado a: topotecano 2,0 mg/m² PO nos dias 1 a 5 a cada 21d; topotecano 1,5 a 2,3 mg/m² PO nos dias 1 a 5 a cada 21d; etoposídeo 100 mg/m² intravenosamente (IV) nos dias 1 a 3 mais cisplatina 50 mg/m² IV nos dias 1 e 2 (ciclos de tratamento administrados a cada 3 semanas até um máximo de seis ciclos); etoposídeo 100 mg/m² intravenosamente (IV) nos dias 1 a 3 mais carboplatina 300 mg/m² IV no dia 1 (ciclos de tratamento administrados a cada 3 semanas até um máximo de seis ciclos); carboplatina (300 mg/m² IV no dia 1) e doses escalonadas de etoposídeo começando com 80 mg/m² IV nos dias 1 a 3; carboplatina 125 mg/m²/dia combinada com etoposídeo 200 mg/m²/dia administrados por 3 dias; etoposídeo 80 a 200 mg/m² intravenosamente (IV) nos dias 1 a 3 mais carboplatina 125 a 450 mg/m² IV no dia 1 (ciclos de tratamento administrados a cada 21 a 28 dias); carboplatina AUC 5 a 6 min*mg/mL IV no dia 1 mais etoposídeo 80 a 200 mg/m² IV nos dias 1 a 3 a cada 28d (máximo de 4 ciclos). Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor

do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00217] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico por exemplo, mas não limitados a, um protocolo de tratamento de câncer de cabeça de pescoço independente de replicação de CDK4/6, tal como, mas não limitado a: cisplatina 100 mg/m² IV nos dias 1, 22, e 43 ou 40 a 50 mg/m² IV semanalmente durante 6 a 7 semanas; cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento 1 semana antes do início da terapia de radiação, depois 250 mg/m² semanalmente (pré-medicado com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); cisplatina 20 mg/m² IV no dia 2 semanalmente durante até 7 semanas mais paclitaxel 30 mg/m² IV no dia 1 semanalmente durante até 7 semanas; cisplatina 20 mg/m²/dia IV nos dias 1 a 4 e 22 a 25 mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 e 22 a 25; 5-FU 800 mg/m² pela infusão IV contínua nos dias 1 a 5 dado nos dias de radiação mais hidroxiureia 1 g PO q12h (11 doses por ciclo); quimioterapia e radiação dadas a cada segunda semana durante um total de 13 semanas; carboplatina 70 mg/m²/dia IV nos dias 1 a 4, 22 a 25, e 43 a 46 mais 5-FU 600 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4, 22 a 25, e 43 a 46; carboplatina AUC 1,5 IV no dia 1 semanalmente mais paclitaxel 45 mg/m² IV no dia 1 semanalmente; cisplatina 100 mg/m² IV nos dias 1, 22, e 43 ou 40 a 50 mg/m² IV semanalmente durante 6 a 7 semanas; docetaxel 75 mg/m² IV no dia 1 mais cisplatina 100 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 100 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas durante 3 ciclos, depois 3 a 8 semanas mais tarde, carboplatina AUC 1,5 IV semanalmente durante até 7 semanas durante a terapia de radiação; docetaxel 75 mg/m² IV no dia 1 mais cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 750

mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas durante 4 ciclos; cisplatina 100 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente até a progressão da doença (pré-medicado com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); carboplatina AUC 5 min*mg/mL IV no dia 1 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente até a progressão da doença (pré-medicado com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais docetaxel 75 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais paclitaxel 175 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais docetaxel 65 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais paclitaxel 200 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 75-100 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 a 4 semanas mais cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente (pré-medicado com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); cisplatina 100 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas; metotrexato 40 mg/m² IV semanalmente (3 semanas igual 1 ciclo); paclitaxel 200 mg/m² IV a cada 3 semanas; docetaxel 75 mg/m² IV a cada 3 semanas; cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente até a progressão da doença (pré-medicado com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); cisplatina 100 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente (pré-medicado com dexametasona,

difenhidramina, e ranitidina); carboplatina AUC 5 min*mg/mL IV no dia 1 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas durante 6 ciclos mais cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente (pré-medicação com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais docetaxel 75 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais paclitaxel 175 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais docetaxel 65 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais paclitaxel 200 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 75-100 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 a 4 semanas mais cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente (pré-medicação com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); cisplatina 100 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas; metotrexato 40 mg/m² IV semanalmente (3 semanas igual 1 ciclo); paclitaxel 200 mg/m² IV a cada 3 semanas; docetaxel 75 mg/m² IV a cada 3 semanas; cetuximab 400 mg/m² IV dose de carregamento no dia 1, depois 250 mg/m² IV semanalmente até a progressão da doença (pré-medicação com dexametasona, difenhidramina, e ranitidina); cisplatina 100 mg/m² IV nos dias 1, 22, e 43 com radiação, depois cisplatina 80 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 4 semanas for 3 ciclos; cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais docetaxel 75 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais paclitaxel 175 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais docetaxel 65 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais paclitaxel 200 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 100 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas; cisplatina 50 a 70 mg/m² IV no dia 1 mais gencitabina 1000 mg/m² IV nos

dias 1, 8, e 15 a cada 4 semanas; gencitabina 1000 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 4 semanas ou gencitabina 1250 mg/m² IV nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas; metotrexato 40 mg/m² IV semanalmente (3 semanas igual 1 ciclo); paclitaxel 200 mg/m² IV a cada 3 semanas; docetaxel 75 mg/m² IV a cada 3 semanas; cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais docetaxel 75 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 mais paclitaxel 175 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais docetaxel 65 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; carboplatina AUC 6 IV no dia 1 mais paclitaxel 200 mg/m² IV no dia 1 a cada 3 semanas; cisplatina 100 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 1000 mg/m²/dia pela infusão IV contínua nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas; cisplatina 50 a 70 mg/m² IV no dia 1 mais gencitabina 1000 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 4 semanas; gencitabina 1000 mg/m² IV nos dias 1, 8, e 15 a cada 4 semanas ou gencitabina 1250 mg/m² IV nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas; metotrexato 40 mg/m² IV semanalmente (3 semanas igual 1 ciclo); paclitaxel 200 mg/m² IV a cada 3 semanas; e docetaxel 75 mg/m² IV a cada 3 semanas. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00218] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico por exemplo, mas não limitados a, um Protocolo de

tratamento de câncer de mama triplo negativo independente da replicação de CDK4/6 tal como, mas não limitado a: doxorubicina de dose densa (Adriamicina) e ciclofosfamida (Cytosan) a cada duas semanas durante quatro ciclos seguido pelo paclitaxel de dose densa (Taxol[®]) a cada duas semanas durante quatro ciclos; Adriamicina/paclitaxel/ciclofosfamida a cada três semanas durante um total de quatro ciclos; Adriamicina/paclitaxel/ciclofosfamida a cada duas semanas durante um total de quatro ciclos; Adriamicina/ciclofosfamida seguidas por paclitaxel (Taxol[®]) a cada três semanas durante quatro ciclos cada um; e Adriamicina/ciclofosfamida seguidas por paclitaxel (Taxol[®]) a cada duas semanas durante quatro ciclos cada uma. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00219] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico por exemplo, mas não limitados a, um protocolo de tratamento de câncer de bexiga independente da replicação de CDK4/6 tal como, mas não limitado a: quimioterapia intravesical adjuvante pós-operatória para câncer de bexiga invasivo não muscular, quimioterapia de primeira linha para câncer de bexiga invasivo muscular, e quimioterapia de segunda linha para câncer de bexiga invasivo muscular. Os exemplos não limitantes de quimioterapia pós-operatória para câncer de bexiga incluem uma

dose de mitomicina (40 mg), epirrubicina (80 mg), tiotepa (30 mg), ou doxorubicina (50 mg). Os exemplos não limitantes de quimioterapia de primeira linha para câncer de bexiga incluem: gencitabina 1000 mg/m² nos dias 1, 8, e 15 mais cisplatina 70 mg/m² no dia 1 ou 2 repetindo o ciclo a cada 28 dias durante um total de quatro ciclos; dosar metotrexato 30 mg/m² IV nos dias 1, 15, e 22 mais vinblastina 3 mg/m² IV nos dias 2, 15, e 22 mais doxorubicina 30 mg/m² IV no dia 2 mais cisplatina 70 mg/m² IV no dia 2, repetir o ciclo a cada 28d durante um total de 3 ciclos; e regimes de dose densa do administrado acima junto com doses de estimulantes do fator de crescimento. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00220] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico por exemplo, mas não limitados a, um Protocolo de tratamento de retinoblastoma independente da replicação de CDK4/6 tal como, mas não limitado à administração de carboplatina, vincristina, ou etoposídeo em conjunção com cirurgia, radioterapia, crioterapia, termoterapia, ou outras técnicas de terapia local. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00221] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico por exemplo, mas não limitados a um protocolo de tratamento de câncer cervical independente da replicação de CDK4/6 tal como, mas não limitado à administração de cisplatina 40 mg/m² IV uma vez semanalmente, cisplatina 50 a 75 mg/m² IV no dia 1 mais 5-fluorouracila (5-FU) 1000 mg/m² infusão IV contínua nos dias 2 a 5 e dias 30 a 33, cisplatina 50 a 75 mg/m² IV no dia 1 mais 5-FU 1000 mg/m² infusão IV em 24 horas nos dias 1 a 4 a cada 3 semanas durante 3 a 4 ciclos, bevacizumab 15 mg/kg IV em 30 a 90 minutos mais cisplatina no dia 1 ou 2 mais paclitaxel no dia 1 a cada 3 semanas, bevacizumab mais paclitaxel no dia 1 mais topotecano nos dias 1 a 3 a cada 3 semanas, paclitaxel seguido por cisplatina no dia 1 a cada 3 semanas, topotecano nos dias 1 a 3 seguido por cisplatina no dia 1 a cada 3 semanas, e paclitaxel no dia 1 a cada 3 semanas. Em uma outra modalidade o protocolo da terapia de câncer cervical é como acima além de radiação, cirurgia, ou um outro procedimento. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade,

o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00222] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para câncer de mama Triplo negativo (TNBC). TNBC é definido como a ausência de tingimento para o receptor de estrogênio, receptor de progesterona, e HER2/neu. TNBC é insensível a algumas das terapias mais eficazes disponíveis para o tratamento de câncer de mama incluindo a terapia direcionada a HER2 tal como trastuzumab e terapias endócrinas tais como tamoxifeno ou os inibidores de aromatase. A combinação de quimioterapia citotóxica administrada em um programa de dose densa ou metronômica permanece a terapia padrão para TNBC de estágio inicial. Agentes de platina recentemente emergiram como fármacos de interesse para o tratamento de TNBC com carboplatina adicionada a paclitaxel e Adriamicina mais quimioterapia com ciclofosfamida no cenário neoadjuvante. Os inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), incluindo niraparib (Tesar), são emergentes como produtos terapêuticos promissores para o tratamento de TNBC. PARPs são uma família de enzimas envolvidas em múltiplos processos celulares, incluindo o reparo de DNA. Em uma modalidade, a terapia de TNBC é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, a terapia TNBC é o niraparib inibidor de PARP. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo

consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00223] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para AML. Os tratamentos com AML incluem citarabina (citosina arabinosida ou ara-C) e os fármacos de antraciclina (tais como daunorrubicina/daunomicina, idarrubicina, e mitoxantrona). Outros quimio fármacos que podem ser usados para tratar AML incluem: Cladribina (Leustatin[®], 2-CdA), Fludarabina (Fludara[®]), Topotecano, Etoposídeo (VP-16), 6-tioguanina (6-TG), Hidroxiureia (Hydrea[®]), Fármacos de corticosteroide, tais como prednisona ou dexametasona (Decadron[®]), Metotrexato (MTX), 6-mercaptopurina (6-MP), Azacitidina (Vidaza[®]), Decitabina (Dacogen[®]). Em uma modalidade, a terapia AML é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00224] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento

quimioterapêutico para CLL e outros linfomas. Os tratamentos CLL incluem: análogos de purina tais como fludarabina (Fludara[®]), pentostatina (Nipent[®]), e cladribina (2-CdA, Leustatin[®]), e agentes de alquilação, que incluem clorambucila (Leukeran[®]) e ciclofosfamida (Cytosan[®]) e bendamustina (Treanda[®]). Outros fármacos algumas vezes usados para CLL incluem doxorubicina (Adriamicina[®]), metotrexato, oxaliplatina, vincristina (Oncovin[®]), etoposídeo (VP-16), e citarabina (ara-C). Outros fármacos incluem Rituximab (Rituxan[®]), Obinutuzumab (Gazyva[®]), Ofatumumab (Arzerra[®]), Alemtuzumab (Campath[®]) e Ibrutinib (Imbruvica[®]). Em uma modalidade, a terapia CLL é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00225] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para CML. Os tratamentos CML incluem: Interferon, imatinib (Gleevec[®]), o quimio fármaco hidroxureia (Hydrea[®]), citarabina (Ara-C), bussulfan, ciclofosfamida (Cytosan[®]), e vincristina (Oncovin[®]). Omacetaxina (Synribo[®]) é um quimio fármaco que foi aprovado para tratar CML que é resistente a alguns dos TKIs agora em uso. Em uma modalidade, a terapia CML é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do

ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00226] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para CMML. Os tratamentos CMML incluem Deferasirox (Exjade[®]), citarabina com idarrubicina, citarabina com topotecano, e citarabina com fludarabina, Hidroxiureia (hidroxicarbamato, Hydrea[®]), azacitina (Vidaza[®]) e decitabina (Dacogen[®]). Em uma modalidade, a terapia de CMML é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00227] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação

com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para mieloma múltiplo. Os tratamentos de mieloma múltiplo incluem Pomalidomida (Pomalyst[®]), Carfilzomib (Kyprolis[®]), Everolimus (Afinitor[®]), dexametasona (Decadron[®]), prednisona e metilprednisolona (Solu-medrol[®]) e hidrocortisona. Em uma modalidade, a terapia de mieloma múltiplo é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00228] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para a doença de Hodgkin. Os tratamentos para a doença de Hodgkin incluem Brentuximab vedotin (Adcetris[®]): anti-CD-30, Rituximab, Adriamicina[®] (doxorrubicina), Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina (DTIC). Em uma modalidade, a terapia para a doença de Hodgkin é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma

modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00229] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para doença de não Hodgkin. Os tratamentos da doença de não Hodgkin incluem Rituximab (Rituxan[®]), Ibritumomab (Zevalin[®]), tositumomab (Bexxar[®]), Alemtuzumab (Campath[®]) (antígeno CD52), Ofatumumab (Arzerra[®]), Brentuximab vedotin (Adcetris[®]) e Lenalidomida (Revlimid[®]). Em uma modalidade, a terapia da doença de não Hodgkin é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00230] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma da célula B grande difuso (DLBCL). Os tratamentos de DLBCL incluem CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina,

vincristina, e prednisona), mais o anticorpo monoclonal rituximab (Rituxan[®]). Este regime, conhecido como R-CHOP, é usualmente dado durante cerca de 6 meses. Em uma modalidade, a terapia de DLBCL é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00231] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma de célula B mediastinal primária. Os tratamentos de linfoma de célula B mediastinal primária incluem R-CHOP. Em uma modalidade, a terapia do linfoma de célula B mediastinal primária é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00232] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para linfoma folicular. Os tratamentos de linfoma folicular incluem rituximab (Rituxan[®]) combinado com quimio, usando um único quimio fármaco (tal como bendamustina ou fludarabina) ou uma combinação de fármacos, tais como o CHOP ou CVP (regimes de ciclofosfamida, vincristina, prednisona). Os anticorpos monoclonais radioativos, ibritumomab (Zevalin[®]) e tositumomab (Bexxar[®]) também são opções de tratamento possíveis. Para pacientes que não podem ser capazes de tolerar regimes de quimio mais intensivos, rituximab sozinho, quimio fármacos mais brandos (tais como clorambucila ou ciclofosfamida). Em uma modalidade, a terapia de linfoma folicular é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00233] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno. Os tratamentos de leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno incluem R-CHOP. Em uma modalidade, a terapia de leucemia

linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00234] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para linfoma da célula do manto. Os tratamentos de linfoma da célula do manto incluem: fludarabina, cladribina, ou pentostatina; bortezomib (Velcade[®]) e lenalidomida (Revlimid[®]) e ibrutinib (Imbruvica[®]). Em uma modalidade, a terapia de linfoma da célula do manto é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00235] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação

com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para linfoma de Célula B da zona marginal extranodal–linfoma de tecido linfoide associado com mucosa (MALT). Os tratamentos para linfoma de Célula B da zona marginal extranodal–linfoma de tecido linfoide associado com mucosa (MALT) incluem rituximab; clorambucila ou fludarabina ou combinações tais como CVP, frequentemente junto com rituximab. Em uma modalidade, a terapia de linfoma de Célula B da zona marginal extranodal–linfoma de tecido linfoide associado com mucosa (MALT) é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00236] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para linfoma de célula B da zona marginal Nodal. Os tratamentos para linfoma de célula B da zona marginal Nodal incluem rituximab (Rituxan[®]) combinado com quimio, usando um único quimio fármaco (tal como bendamustina ou fludarabina) ou uma combinação de fármacos, tais como o CHOP ou CVP (regimes de ciclofosfamida, vincristina, prednisona). Os anticorpos monoclonais radioativos, ibritumomab (Zevalin[®]) e

tositumomab (Bexxar[®]) são também opções de tratamento possíveis. Para pacientes que podem não ser capazes de tolerar regimes de quimio mais intensivos, rituximab sozinho, quimio fármacos mais brandos (tais como clorambucila ou ciclofosfamida). Em uma modalidade, a terapia de linfoma de célula B da zona marginal Nodal é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00237] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma de célula B da zona marginal esplênica. Os tratamentos de Linfoma de célula B da zona marginal esplênica incluem rituximab. Em uma modalidade, a terapia do Linfoma de célula B da zona marginal esplênica é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade,

o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00238] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para o linfoma de Burkitt. Os tratamentos de linfoma de Burkitt incluem metotrexato; hiper-CVAD - ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (também conhecida como Adriamicina[®]), e dexametasona. O Curso B consiste em metotrexato e citarabina; CODOX-M - ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato de alta dose/ifosfamida, etoposídeo, e citarabina de alta dose; etoposídeo, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, e prednisona (EPOCH). Em uma modalidade, a terapia do linfoma de Burkitt é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00239] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma linfoplasmacítico. Os tratamentos para Linfoma linfoplasmacítico incluem rituximab. Em uma modalidade, a terapia de Linfoma linfoplasmacítico é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um

inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00240] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para leucemia da célula capilar. Os tratamentos para a leucemia da célula capilar incluem cladribina (2-CdA) ou pentostatina; rituximab; interferon-alfa. Em uma modalidade, o tratamento de leucemia da célula capilar é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00241] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em

conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para linfoma/leucemia linfoblástico T precursor. Os tratamentos para linfoma/leucemia linfoblástico T precursor incluem ciclofosfamida, doxorrubicina (Adriamicina[®]), vincristina, L-asparaginase, metotrexato, prednisona, e, algumas vezes, citarabina (ara-C). Por causa do risco de disseminação para o cérebro e medula espinhal, um quimio fármaco tal como metotrexato também é dado no fluido espinhal. Em uma modalidade, a terapia de linfoma/leucemia linfoblástico T precursor é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00242] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfomas de pele. Os tratamentos de Linfomas de pele incluem Gencitabina Lipossômica doxorrubicina (Doxil[®]); Metotrexato; Clorambucila; Ciclofosfamida; Pentostatina; Etoposídeo; Temozolomida; Pralatrexato; R-CHOP. Em uma modalidade, a terapia de Linfomas de pele é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o

inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00243] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma de célula T angioimunoblástico. Os tratamentos de Linfoma de célula T angioimunoblástico incluem prednisona ou dexametasona. Em uma modalidade, a terapia de Linfoma de célula T angioimunoblástico é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00244] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma exterminador natural/célula T extranodal, tipo nasal. Os tratamentos de Linfoma exterminador natural/célula T extranodal, tipo nasal incluem CHOP. Em uma modalidade, a terapia de

Linfoma exterminador natural/célula T extranodal, tipo nasal é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00245] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma de célula grande anaplástica. Os tratamentos de Linfoma de célula grande anaplástica incluem CHOP; pralatrexato (Folotyn[®]), fármacos alvejados tais como bortezomib (Velcade[®]) ou romidepsin (Istodax), ou fármacos de imunoterapia tais como alemtuzumab (Campath[®]) e denileucina diftitox (Ontak[®]). Em uma modalidade, a terapia de Linfoma de célula grande anaplástica é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em

nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00246] Em uma modalidade, um inibidor de CDK4/6, em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, pode ser usado em conjunção com vários padrões de regimes de cuidado de tratamento quimioterapêutico para Linfoma do sistema nervoso central (CNS) primário. Os tratamentos de Linfoma do sistema nervoso central (CNS) primário incluem metotrexato; rituximab. Em uma modalidade, a terapia de Linfoma do sistema nervoso central (CNS) primário é combinada com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00247] Em uma modalidade, o paciente tem câncer pulmonar de célula pequena e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, etoposídeo, e topotecano, ou uma combinação dos mesmos em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto

de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab.

[00248] Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é etoposídeo, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e etoposídeo, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é topotecano, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00249] Em uma modalidade, o paciente tem melanoma e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em dacarbazina, temozolomida, nab-paclitaxel, paclitaxel, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina, vinblastina, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em

uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é dacarbazina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é temozolomida, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é nab-paclitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é paclitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é vinblastina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00250] Em uma modalidade, o paciente tem carcinoma da célula renal e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em vinblastina, floxuridina, 5-fluorouracila, capecitabina, e gencitabina, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o

inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é vinblastina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é floxuridina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é capecitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é gencitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00251] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de bexiga e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, oxaliplatina, cisplatina, fluorouracila, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorrubicina, gencitabina, paclitaxel, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade,

o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo mitomicina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e gencitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, vinblastina e doxorrubicina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, e vinblastina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00252] Em uma modalidade, o paciente tem carcinoma urotelial e está

sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, fluorouracila, mitomicina, metotrexato, vinblastina, doxorrubicina, gencitabina, paclitaxel, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo mitomicina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e gencitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, vinblastina e doxorrubicina, o inibidor de CDK4/6 é o

Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina, metotrexato, e vinblastina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e paclitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00253] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de mama e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, oxaliplatina, cisplatina, doxorrubicina, 5-fluorouracila, paclitaxel, ciclofosfamida, gencitabina, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e gencitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é doxorrubicina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é ciclofosfamida, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é paclitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00254] Em uma modalidade, o paciente tem câncer colorretal e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em 5- fluorouracila, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, trifluridinan, oxaliplatina, e tipiracila, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é 5- fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy®),

tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é capecitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo trifluridinan e tpiracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é irinotecano, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00255] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de próstata resistente à castração e é administrado um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, e estramustina, ou uma combinação dos mesmos em combinação com Composto I e atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é docetaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cabazitaxel. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é mitoxantrona. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é estramustina. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem

imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é docetaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cabazitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é mitoxantrona, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é estramustina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00256] Em uma modalidade, o paciente tem PD-L1-expressing tumores e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, gencitabina, etoposídeo, 5- fluorouracila, paclitaxel, oxaliplatina, e topotecano, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é etoposídeo, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente

quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e etoposídeo, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é topotecano, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é doxorrubicina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00257] Em uma modalidade, o paciente tem câncer gástrico e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em 5-fluorouracila, capecitabina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, epirrubicina, irinotecano, oxaliplatina, paclitaxel, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem

imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é capecitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo epirrubicina, cisplatina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é docetaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é epirrubicina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo carboplatina e paclitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é irinotecano, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é paclitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00258] Em uma modalidade, o paciente tem mesotelioma e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, gencitabina, alimta,

onconase e navelbina, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é gencitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é alimta, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e alimta, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é onconase, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é navelbina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00259] Em uma modalidade, o paciente tem câncer ovariano e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, oxaliplatina, cisplatina, doxorrubicina, 5-fluorouracila, paclitaxel, ciclofosfamida, gencitabina ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e 5-fluorouracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é um regime terapêutico de combinação compreendendo cisplatina e gencitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é doxorrubicina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é ciclofosfamida, o inibidor de CDK4/6 é o

Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é paclitaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00260] Em uma modalidade, o paciente tem câncer de cabeça de pescoço e está sendo administrado com um agente quimioterapêutico selecionado do grupo consistindo em carboplatina, oxaliplatina, cisplatina, 5-fluoruracila, gencitabina, e docetaxel, ou uma combinação dos mesmos, em combinação com um inibidor de CDK4/6 e um inibidor do ponto de checagem imunológico. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I ou Composto II. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4 selecionado de um grupo consistindo em ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab, AGEN1884, e AGEN2041. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1 selecionado de um grupo consistindo em nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®]), e pidilizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é carboplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é cisplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é 5-fluoruracila, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é gencitabina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade,

o agente quimioterapêutico é oxaliplatina, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o agente quimioterapêutico é docetaxel, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I, e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab.

[00261] Também aqui considerado é a administração de um inibidor de CDK4/6 em combinação com um inibidor do ponto de checagem imunológico, por exemplo um inibidor de CTLA-4, inibidor de PD-1, ou inibidor de PD-L1, em que a combinação de inibidor de CDK4/6/inibidor do ponto de checagem é administrada para manter a resposta da célula efetora imune a seguir do final de um regime de tratamento de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico. Por exemplo, após o término de um regime de tratamento de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico, inibidor de CDK4/6 em combinação com o inibidor do ponto de checagem imunológico pode ser administrado ao paciente em intervalos periódicos para a manutenção da resposta da célula efetora imune. Em uma modalidade, o regime de manutenção de inibidor de CDK4/6/inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado pelo menos uma ou mais vezes após a cessação do regime terapêutico original. Em uma modalidade, o regime de manutenção é administrado uma vez por semana, duas vezes em um mês, uma vez ao mês, uma vez a cada seis semanas, ou de vez em quando como necessário. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I e o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I e o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I e o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I e o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1.

[00262] É aqui considerada ainda a administração de um inibidor do ponto de checagem imunológico, por exemplo um inibidor de PD-L1, em que o inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado para manter a resposta da célula efetora imune a seguir do final de um regime de tratamento de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico. Por exemplo, após o término de um regime de tratamento de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor do ponto de checagem imunológico, o inibidor do ponto de checagem imunológico pode ser administrado ao paciente em intervalos periódicos para a manutenção da resposta da célula efetora imune. Em uma modalidade, o regime de manutenção do inibidor do ponto de checagem imunológico é administrado pelo menos uma ou mais vezes após a cessação do regime terapêutico original. Em uma modalidade, o regime de manutenção é administrado uma vez por semana, duas vezes em um mês, uma vez ao mês, uma vez a cada seis semanas, ou de vez em quando. Em uma modalidade, o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-L1 selecionado de durvalumab, avelumab, e atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I e o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de CTLA-4. Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 é o Composto I e o inibidor do ponto de checagem imunológico é um inibidor de PD-1.

Composições Farmacêuticas e Formas de Dosagem

[00263] Os compostos ativos aqui descritos para o uso nos métodos aqui descritos, ou seus sais, análogos isotópicos, ou pró-fármacos podem ser administrados em uma quantidade eficaz a um paciente usando qualquer método adequado que obtém o resultado terapêutico desejado. A quantidade desejada e a cronometragem dos compostos ativos administrados, naturalmente, serão dependentes do paciente sendo tratado, das instruções do

especialista médico supervisor, do decorrer do tempo de exposição, da maneira de administração, das propriedades farmacocinéticas do composto particular ativo, e do julgamento do médico de prescrição. Deste modo, por causa da variabilidade de hospedeiro para hospedeiro, as dosagens dadas abaixo são uma diretriz e o médico pode titular doses dos compostos ativos para obter o tratamento que o médico considera apropriado para o hospedeiro. Ao considerar o grau de tratamento desejado, o médico pode equilibrar uma variedade de fatores tais como idade e peso do hospedeiro, presença de doença pré-existente, bem como a presença de outras doenças. As dosagens de administração gerais para os inibidores de CDK4/6 tal como o Composto I foram previamente descritas na WO 2016/126889, aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00264] A composição farmacêutica pode ser formulada como qualquer forma farmacêuticamente útil, por exemplo, como um aerossol, um creme, um gel, uma pílula, uma injeção ou solução de infusão, uma cápsula, um tablete, um xarope, um emplastro transdérmico, um emplastro subcutâneo, um pós seco, uma formulação de inalação, e, um dispositivo médico, supositório, formulação bucal ou sublingual, formulação parenteral, ou uma solução oftálmica. Algumas formas de dosagem, tais como tabletes e cápsulas, são subdivididas em doses de unidade de tamanho adequado contendo quantidades apropriadas dos componentes ativos, por exemplo, uma quantidade eficaz para obter o propósito desejado.

[00265] A dosagem terapeuticamente eficaz de qualquer composto ativo aqui descrito será determinada pelo técnico em cuidados médicos dependendo da condição, tamanho e idade do paciente bem como a via de liberação. Em uma modalidade não limitada, uma dosagem de cerca de 0,1 a cerca de 200 mg/kg tem eficácia terapêutica, com todos os pesos sendo calculados com base no peso do composto ativo, incluindo os casos onde um sal é utilizado. Em algumas modalidades, a dosagem pode ser a quantidade do

composto necessária para prover uma concentração no soro do composto ativo de até de cerca de 10 nM, 50 nM, 100 nM, 200 nM, 300 nM, 400 nM, 500 nM, 600 nM, 700 nM, 800 nM, 900 nM, 1 µM, 5 µM, 10 µM, 20 µM, 30 µM, ou 40 µM.

[00266] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está em uma forma de dosagem que contém de cerca de 0,1 mg a cerca de 2000 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 800 mg, ou de cerca de 200 mg a cerca de 600 mg do composto ativo e opcionalmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 2000 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 800 mg, ou de cerca de 200 mg a cerca de 600 mg de um agente ativo adicional em uma forma única de dosagem. Os exemplos das formas de dosagem com pelo menos 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, ou 750 mg de composto ativo, ou seu sal. A composição farmacêutica também pode incluir uma razão molar do composto ativo e um agente ativo adicional, em uma razão que obtém os resultados desejados.

[00267] Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 administrado é o Composto I, que é administrado em uma dosagem de cerca de 180 mg/m² a cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, o Composto I é administrado em cerca de 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, ou cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, o Composto I é administrado em uma dose de cerca de 200 mg/m². Em uma modalidade, o Composto I é administrado em uma dose de cerca de 240 mg/m².

[00268] Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 administrado é o Composto II, que é administrado em uma dosagem de cerca de 180 mg/m² a cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, o Composto II é administrado em cerca de 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, ou cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, o

Composto II é administrado em uma dose de cerca de 200 mg/m². Em uma modalidade, o Composto II é administrado em uma dose de cerca de 240 mg/m².

[00269] Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 administrado é o Composto III, que é administrado em uma dosagem de cerca de 180 mg/m² a cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, o Composto III é administrado em cerca de 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, ou cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, o Composto III é administrado em uma dose de cerca de 200 mg/m². Em uma modalidade, o Composto III é administrado em uma dose de cerca de 240 mg/m².

[00270] Em uma modalidade, o inibidor de CDK4/6 administrado é o Composto IV, que é administrado em uma dosagem de cerca de 180 mg/m² a cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, Composto IV é administrado em cerca de 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, ou cerca de 280 mg/m². Em uma modalidade, o Composto IV é administrado em uma dose de cerca de 200 mg/m². Em uma modalidade, o Composto IV é administrado em uma dose de cerca de 240 mg/m².

[00271] Os compostos aqui divulgados ou usados como aqui descritos podem ser administrados de modo oral, tópico, parenteral, através da inalação ou pulverização, sublingualmente, por intermédio de implante, incluindo implante ocular, transdermicamente, via administração bucal, retal, como uma solução oftálmica, injeção, incluindo injeção ocular, intravenosa, intramuscular, inalação, intra-aórtica, intracraniana, subdérmica, intraperitoneal, subcutânea, transnasal, sublingual, ou retal ou por outros meios, nas formulações únicas de dosagem contendo os carregadores convencionais farmacologicamente aceitáveis. Para a liberação ocular, o composto pode ser administrado, como desejado, por exemplo, por intermédio

de injeções intravítreas, intraestrômicas, intracamerais, subtendões, subretinais, retrobulbares, peribulbares, supracorodiais, conjuntivais, subconjuntivais, episclerais, perioculares, transesclerais, retrobulbares, justaescleral posterior, circuncorneais, ou no duto lacrimal, ou através de uma barreira de muco, mucina, ou uma mucósica, em uma maneira de liberação imediata ou controlada ou por intermédio de um dispositivo ocular.

[00272] De acordo com os métodos divulgados no presente, uma administração oral pode estar em qualquer forma desejada tal como sólida, em gel ou líquida, incluindo uma solução, suspensão, ou emulsão. Em algumas modalidades, o compostos ou sais são administrados através da inalação, intravenosamente, ou intramuscularmente como uma suspensão lipossômica. Quando administrado através da inalação o composto ou sal ativo podem estar na forma de uma pluralidade de partículas ou gotículas sólidas tendo qualquer tamanho de partícula desejado, e por exemplo, de cerca de 0,01, 0,1 ou 0,5 a cerca de 5, 10, 20 ou mais microns, e opcionalmente de cerca de 1 a cerca de 2 microns. Os compostos como divulgados na presente invenção têm demonstrado boas propriedades farmacocinéticas e farmacológicas, por exemplo, quando administrado pelas vias orais ou intravenosas.

[00273] As formulações farmacêuticas podem compreender um composto ativo aqui descrito ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, em qualquer carregador farmacêuticamente aceitável. Se uma solução é desejada, água pode algumas vezes ser a barreira de escolha para os compostos ou sais solúveis em água. Com relação aos compostos ou sais solúveis em água, um veículo orgânico, tal como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, ou misturas destes, pode ser adequado. No último exemplo, o veículo orgânico pode conter uma quantidade substancial de água. A solução em qualquer exemplo pode ser depois esterilizada de uma maneira adequada conhecida por aqueles versados na técnica, e para ilustração por filtração através de um filtro de 0,22 a micron. Subsequente à esterilização, a solução pode ser dispensada

em receptáculos apropriados, tais como frascos de vidro despirogenados. A dispersão é opcionalmente realizada através de um método asséptico. Tampas esterilizadas podem ser depois colocadas nos frascos e, se desejado, o teor do frasco pode ser liofilizado.

[00274] Os carregadores incluem excipientes e diluentes e devem ser de pureza suficientemente alta e toxicidade suficientemente baixa para torná-los adequados para a administração ao paciente sendo tratado. O carregador pode ser inerte ou pode possuir benefícios farmacêuticos por si. A quantidade de carregador utilizado em conjunção com o composto é suficiente para prover uma quantidade prática de material para a administração de dose única do composto.

[00275] As classes de carregadores incluem, mas não são limitados a aglutinantes, agentes de tamponamento, agentes de coloração, diluentes, desintegrantes, emulsificadores, agentes de sabor, agentes de deslizamento, lubrificantes, conservantes, estabilizantes, tensoativos, agentes de tabletagem, e agentes de umectação. Alguns carregadores podem ser listados em mais do que uma classe, por exemplo, óleo vegetal pode ser usado como um lubrificante em algumas formulações e um diluente em outras. Os carregadores farmacêuticamente aceitáveis exemplares incluem açúcares, amidos, celuloses, tragacanto em pó, malte, gelatina; talco, e óleos vegetais. Os Agentes ativos opcionais podem ser incluídos em uma composição farmacêutica, que não interfere substancialmente com a atividade do composto da presente invenção.

[00276] Além dos compostos ativos ou seus sais, as formulações farmacêuticas podem conter outros aditivos, tais como aditivos de ajuste de pH. Em particular, os agentes de pH úteis incluem ácidos, tal como ácido clorídrico, bases ou tampões, tais como lactato de sódio, acetato de sódio, fosfato de sódio, citrato de sódio, borato de sódio, ou gluconato de sódio. Além disso, as formulações podem conter conservantes antimicrobianos. Os

conservantes antimicrobianos úteis incluem metilparabeno, propilparabeno, e álcool benzílico. Um conservante antimicrobiano é tipicamente utilizado quando as formulações são colocadas em um frasco produzido para o uso de múltiplas doses. As formulações farmacêuticas aqui descritas podem ser liofilizadas usando procedimentos bem conhecidos na técnica.

[00277] Para a administração oral, uma composição farmacêutica pode tomar a forma de uma solução, suspensão, tablete, pílula, cápsula, pó, e outros. Os tabletes contendo vários excipientes tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio podem ser utilizados junto com vários desintegrantes tais como amido (por exemplo, amido de batata ou tapioca) e alguns silicatos complexos, junto com os agentes de ligação tais como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, os agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, e talco são frequentemente muito úteis para propósitos de tabletagem. As composições sólidas de um tipo similar podem ser utilizadas como enchedores em cápsulas de gelatina preenchidas macias e duras. Os materiais nesta conexão também incluem lactose ou açúcar lácteo, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular. Quando as suspensões e/ou elixires aquosos são desejados para a administração oral, os compostos da matéria hospedeira atualmente divulgada podem ser combinados com vários agentes adoçantes, agentes de sabor, agentes de coloração, agentes de emulsificação e/ou agentes de suspensão, bem como tais diluentes como água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias combinações semelhantes destes.

[00278] Ainda em outra modalidade da matéria hospedeira aqui descrita, são provididos formulações injetáveis estéreis estáveis compreendendo um composto ativo como aqui descrito, ou um sal deste, em uma forma de dosagem única em um recipiente selado. O composto ou sal é providido na forma de um liofilizado, que é capaz de ser reconstituído com um carregador farmacêuticamente aceitável adequado para formar uma

formulação líquida adequada para a injeção desta em um hospedeiro. Quando o composto ou sal é substancialmente insolúvel em água, uma quantidade suficiente de agente emulsificador, que é fisiologicamente aceitável, pode ser utilizado em uma quantidade suficiente para emulsificar o composto ou sal em um carregador aquoso. Os agentes de emulsificação particularmente úteis incluem fosfatidil colinas e lecitina.

[00279] As modalidades adicionais aqui providas incluem formulações lipossômicas dos compostos ativos aqui divulgados. A tecnologia para formar as suspensões lipossômicas é bem conhecida na técnica. Quando o composto é um sal solúvel aquoso, usando a tecnologia de lipossomas convencional, este pode ser incorporado em veículos lipídicos. Em tal exemplo, devido à solubilidade em água do composto ativo, o composto ativo pode ser substancialmente arrastado dentro do centro hidrofílico ou núcleo das lipossomas. A camada lipídica utilizada pode ser de qualquer composição convencional e pode conter colesterol ou pode ser isenta de colesterol. Quando o composto ativo de interesse é insolúvel em água, novamente utilizando a tecnologia de formação de lipossomas convencional, o sal pode ser substancialmente arrastado dentro da bicamada lipídica hidrofóbica que forma a estrutura da lipossoma. Em ambos os exemplos, as lipossomas que são produzidas podem ser de tamanho reduzido, como através do uso de técnicas de sonicação e homogeneização padrão. As formulações lipossômicas compreendendo os compostos ativos aqui divulgados podem ser liofilizadas para produzir um liofilizado, que pode ser reconstituído com um carregador farmacologicamente aceitável, tal como água, para regenerar uma suspensão lipossômica.

[00280] As formulações farmacêuticas são também providas, as quais são adequadas para a administração como um aerossol por inalação. Estas formulações compreendem uma solução ou suspensão de um composto desejado aqui descrito ou um sal deste, ou uma pluralidade de partículas

sólidas do composto ou sal. As formulações desejadas podem ser colocadas e, uma pequena câmara e nebulizadas. A nebulização pode ser efetuada por ar comprimido ou por energia ultrassônica para formar uma pluralidade de gotículas líquidas ou partículas sólidas compreendendo os compostos ou sais. As gotículas líquidas ou partículas sólidas podem, por exemplo, ter um tamanho de partícula na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 10 microns, e opcionalmente de cerca de 0,5 a cerca de 5 microns. Em uma modalidade, as partículas sólidas são providas para a liberação controlada através do uso de um polímero degradável. As partículas sólidas podem ser obtidas através do processamento no composto sólido ou um sal deste, de qualquer maneira apropriada conhecida na técnica, tal como através da micronização. Opcionalmente, o tamanho das partículas sólidas ou gotículas pode ser de cerca de 1 a cerca de 2 microns. A este respeito, nebulizadores comerciais estão disponíveis para obter este propósito. Os compostos podem ser administrados por intermédio de uma suspensão de aerossol de partículas respiráveis em uma maneira apresentada na Pat. U.S. No. 5.628.984, divulgação a qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00281] As formulações farmacêuticas também são provididas as quais provêm uma liberação controlada de um composto aqui descrito, incluindo através do uso de um polímero degradável, como conhecido na técnica.

[00282] Quando as formulações farmacêuticas adequadas para a administração como um aerossol estão de forma de um líquido, as formulações podem compreender um composto ativo solúvel em água em um carregador que compreende água. Um tensoativo pode estar presente, o qual diminui a tensão de superfície das formulações suficientemente para resultar na formação de gotículas dentro da faixa de tamanho desejado quando recebidas para nebulização.

[00283] O termo “sais farmacêuticamente aceitáveis” como aqui usado se refere àqueles sais que, dentro do escopo do julgamento médico, são

adequados para o uso em contato com hospedeiros (por exemplo, hospedeiros humanos) sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica, e outros, proporcionais com uma razão de benefício/risco razoável, e eficaz para seu uso intencionado, bem como as formas zwitteriônicas, onde possível, dos compostos da matéria hospedeira atualmente divulgados.

[00284] Deste modo, o termo “sais” se refere aos sais de adição de ácido relativamente não tóxicos, inorgânicos e orgânicos dos compostos atualmente divulgados. Estes sais podem ser preparados durante o isolamento e purificação finais dos compostos ou reagindo-se separadamente o composto purificado na forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico aceitável e isolando o sal deste modo formado. Os compostos básicos são capazes de formar uma ampla variedade de diferentes sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os sais de adição de ácidos dos compostos básicos são preparados comunicando-se a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir o sal na maneira convencional. A forma de base livre pode ser gerada comunicando-se a forma salina com uma base e isolando a base livre na maneira convencional. A forma de base livre pode diferir das suas respectivas formas salinas em algumas propriedades físicas tais como solubilidade em solventes polares. Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis podem ser formados com metais ou aminas, tais como hidróxidos de metal alcalino e alcalino terroso, ou de aminas orgânicas. Os exemplos de metais usados como cátions, incluem, mas não são limitados a, sódio, potássio, magnésio, cálcio, e outros. Os exemplos de aminas adequadas incluem, mas não são limitadas a, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, e procaína. Os sais de adição de base dos compostos ácidos são preparados comunicando-se a forma de ácido livre com uma quantidade suficiente da base desejada para produzir o sal na maneira convencional. A forma de ácido livre pode ser regenerada comunicando-se a forma salina com um ácido e

isolando o ácido livre de uma maneira convencional. As formas de ácido livre podem diferir de suas respectivas formas salinas até certo grau em algumas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares.

[00285] Os sais podem ser preparados a partir de sulfato de ácidos inorgânicos, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, di-idrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto tal como clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromídrico, iodídrico, fósforo, e outros. Os sais representativos incluem os sais de bromidreto, cloridreto, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, mesilato de naftilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato e isetionato, e outros. Os sais também podem ser preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como ácidos mono- e dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos substituídos com fenila, ácidos hidróxi alcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, etc. e outros. Os sais representativos incluem acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartarato, metanossulfonato, e outros. Os sais farmacologicamente aceitáveis podem incluir cátions com base nos metais alcalinos e alcalinos terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e outros, bem como cátions não tóxicos de amônio, amônio quaternário, e amina incluindo, mas não limitados a, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, e outros. Também são considerados os sais de aminoácidos tais como arginato, gluconato, galacturonato, e outros. Ver, por exemplo, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, que é aqui incorporada por referência.

EXEMPLOS

[00286] Exemplo 1. Uso de um inibidor de CDK4/6 aumenta a eficácia da resposta antitumor em combinação com oxaliplatina e um composto anti-PD-L1.

[00287] O efeito do uso de um inibidor de CDK4/6 (Composto I) em combinação com o agente quimioterapêutico oxaliplatina e o clone 10F,9G2 de PD-L1 anti-camundongo (BioXcell Cat # BE0101) em um modelo de tumor de camundongo MC38 singênico foi estudado. O estudo, conduzido durante um período de 100 dias, mediu o crescimento tumoral e a sobrevivência global do camundongo. O crescimento tumoral é descrito na Figura 1 e a sobrevivência global é descrita na Figura 2. Os braços do estudo incluíram o seguinte:

veículo

Composto I (100 mg/kg)

oxaliplatina

PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2)

Composto I + oxaliplatina

oxaliplatina (administrado nos dias 1, 8, e 15) e PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2) (administrado nos dias 1, 4, 8, e 11)

Composto I + oxaliplatina (administrado nos dias 1, 8, 15) + PD-L1 anti-camundongo (administrado nos dias 1, 4, 8, e) onde o Composto I é administrado 30 minutos antes da Oxaliplatina

Nos camundongos tratados com oxaliplatina e PD-L1 anti-camundongo (Braço 6), uma taxa de resposta 30% completa foi registrada e nos camundongos tratados com o Composto I, oxaliplatina e PD-L1 anti-camundongo (Braço 7), uma taxa de resposta 60% completa foi registrada.

[00288] A sobrevivência global média para os camundongos tratados com Composto I, oxaliplatina, e PD-L1 anti-camundongo (Braço 7) foi de 98 dias e a sobrevivência global média para os camundongos tratados com

oxaliplatina e PD-L1 anti-camundongo (Braço 6) foi de 61 dias.

[00289] Estes resultados demonstram que a adição de um inibidor de CDK4/6, neste caso o Composto I, a um tratamento de combinação de agente quimioterapêutico/inibidor de PD-L1 melhoram significativamente a atividade antitumor. Especificamente, o dobro de camundongos tratados com o regime de tratamento com inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor de PD-L1 teve uma resposta completa (CRs) quando comparado ao tratamento com agente quimioterapêutico/PD-L1; 6/10 CRs vs 3/10 CRs, respectivamente. Além disso, as CRs foram duráveis e sem qualquer evidência de recorrência em 100 dias. Além disso, o regime de tratamento de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor de PD-L1 causou um aumento de 60% na sobrevivência global (OS) se comparado aos camundongos tratados com o agente quimioterapêutico/inibidor de PD-L1; o OS médio para o grupo de tratamento de inibidor de CDK4/6/agente quimioterapêutico/inibidor de PD-L1 tratamento foi de 98 dias se comparado a 61 dias (HR, 0,53) para o grupo de tratamento com agente quimioterapêutico/inibidor de PD-L1.

[00290] Tomado em conjunto, isto demonstra que o uso de um inibidor de CDK4/6 de curta ação conserva a função imunológica durante a quimioterapia e aumenta a atividade antitumor da terapia de combinação de quimioterapia/inibidor do ponto de checagem.

[00291] Exemplo 2. Composto I aumenta a eficácia da resposta antitumor em combinação com oxaliplatina e PD-L1.

[00292] A atividade antitumor do Composto I em combinação com PD-L1 (clone 10F,9G2) e oxaliplatina foi avaliada nos modelos de carcinoma no cólon murino singênico MC38. Para todos os estudos de xenoenxerto, camundongos C57BL/6 fêmeas com nove semanas de idade (C57BL/6NCrl) foram implantados com células de tumor MC38 e o tratamento foi iniciado quando o volume de tumor médio foi de aproximadamente 100 mm³. Um

sumário das combinações e horários de tratamento é mostrado na Figura 3.

[00293] Em resumo, o Composto I (100 mg/kg) e oxaliplatina (10 mg/kg) foram administrados intraperitonealmente (IP) uma vez por semana para três doses e a administração do inibidor do ponto de checagem foi variada como dependendo do horário de dosagem. No horário de dosagem de Indução (I), o camundongo anti-PD-L1 (100 µg/animal, IP) foi providido suas vezes semanalmente por duas semanas iniciando no dia 1 e começando no dia 15. No horário de dosagem de Manutenção (M), o camundongo anti-PD-L1 (100 µg/animal, IP) foi providido duas vezes por semana começando no dia 15 e continuando até o final do estudo. No horário de dosagem de Indução + Manutenção (IM), o camundongo anti-PD-L1 (100 µg/animal, IP) foi providido duas vezes por semana começando no dia 1 e continuando até o final do estudo.

[00294] Fármaco sozinho ou em combinações de dois ou três foram testados e o Composto I foi administrado 30 minutos antes do tratamento com quimioterapia. A resposta completa (CR) e a resposta parcial (PR) foram calculadas usando os critérios padrão do Charles River Laboratories (CRL; RTP, NC). O peso corporal (BW) e saúde foram monitorados, e o volume de tumor foi medido duas vezes por semana. O ponto final de volume de tumor individual foi de 1000 mm³ ou Dia 100, seja qual vier primeiro. Os braços do estudo incluíram o seguinte:

veículo

Composto I + anti-PD-L1 (clone 10F,9G2), horário de dosagem IM

Composto I + Oxaliplatina + anti-PD-L1 (clone 10F,9G2), horário de dosagem IM

Oxaliplatina + PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2), horário de dosagem M

Composto I + oxaliplatina + PD-L1 anti-camundongo (clone

10F,9G2), horário de dosagem M

oxaliplatina + PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2),
horário de dosagem I

Composto I + oxaliplatina + PD-L1 anti-camundongo (clone
10F,9G2), horário de dosagem I

[00295] O crescimento tumoral dos camundongos tratados com Composto I em combinação com oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 é descrito na Figura 4. A combinação de Composto I, oxaliplatina, e camundongo anti-PD-L1 foi mais eficaz em tratar crescimento tumoral do que quando apenas oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 foram administrados por todos os horários de dosagem do estudo. Como mostrado na Figura 5, a sobrevivência global dos camundongos tratados com o Composto I em combinação com a oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 resultou em uma sobrevivência melhorada. A sobrevivência em por cento dos camundongos tratados com Composto I, oxaliplatina, e camundongo anti-PD-L1 foi significativamente maior do que a sobrevivência correspondente em por cento dos camundongos tratados apenas com oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 para todos os três horários de dosagem. Adicionalmente, a terapia de combinação foi bem tolerada e não causou uma perda de peso significativa durante e depois o tratamento.

[00296] A tabela 1 resume o efeito do Composto I em combinação com oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 durante o estudo do crescimento tumoral em camundongos. A combinação de Composto I com oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 é mostrada para todos os horários de dosagem do estudo.

[00297] Tabela 1. O Composto I aumenta a Resposta Completa (CR) e a Sobrevivência Global (OS) quando adicionado à Terapia de Combinação de Oxaliplatina e Anti-PD-L1.

Tratamento	Resposta parcial %	Resposta completa %	Taxa de resposta objetiva %	Sobrevivência global (OS)
Veículo (n=20)	0	5	5	19
Composto I (n=9)	0	0	0	19
Camundongo anti-PD-L1 (n=9)	0	11	11	33
Oxaliplatina (n=9)	0	22	22	36
Composto I + Oxaliplatina (n=10)	10	10	20	37
Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-L1 (IM) (n=14)	7	36	43	52
Composto I + Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-L1 (IM) (n=14)*	7	79	86	Não atingida
Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-L1 (I) (n=24)	13	33	46	59
Composto I + Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-L1 (I) (n=24)*	8	67	75	Não atingida
Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-L1 (M) (n=13)	0	15	15	44
Composto I + Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-L1 (M) (n=13)*	8	62	70	Não atingida

Abreviações: I = Horário de dosagem de indução; M = Horário de dosagem de manutenção; IM = Horário de dosagem de indução + manutenção

* $p \leq 0,05$ como medido usando o teste exato de Fisher.

[00298] Exemplo 3. O Composto I aumenta a eficácia da resposta antitumor em combinação com oxaliplatina e PD-1.

[00299] A atividade antitumor do Composto I em combinação com PD-1 (clone RMP1-14 (IgG de rato), BioXcell cat# BE0146) e oxaliplatina foi avaliada nos modelos de carcinoma no cólon murino singênico MC38. Para todos os estudos de xenoenxerto, os camundongos C57BL/6 fêmeas com nove semanas de idade (C57BL/6NCr1) foram implantados com células tumorais MC38 e o tratamento foi iniciado quando o volume de tumor médio foi de aproximadamente 100 mm³. O composto I foi administrado em combinação com oxaliplatina e anti-PD-1 de acordo com o horário de dosagem de Indução e Manutenção (IM), que é mostrado na Figura 3.

[00300] Em resumo, o Composto I (100 mg/kg) e oxaliplatina (10 mg/kg) foram administrados intraperitonealmente (IP) uma vez por semana por três doses e o camundongo anti-PD-1 (5 mg/kg, IP) foi providido duas vezes por semana começando no dia 1 e continuando até o final do estudo.

[00301] Fármaco sozinho ou em combinações de dois ou três foram

testadas e o Composto I foi administrado 30 minutos antes do tratamento com quimioterapia. A Resposta completa (CR) e a Resposta parcial (PR) foram calculadas usando os critérios padrão do Charles River Laboratories (CRL; RTP, NC). O peso corporal (BW) e a saúde foram monitorados, e o volume de tumor foi medido duas vezes por semana. O ponto final do volume de tumor individual foi de 1000 mm³ ou Dia 100, seja o que vier primeiro. Os braços do estudo incluíram o seguinte:

veículo

Oxaliplatina + anti-camundongo PD-1 (clone RMP1-14 (IgG de rato), BioXcell cat# BE0146), horário de dosagem IM

Composto I + oxaliplatina + anti-camundongo PD-1 (clone RMP1-14 (IgG de rato), BioXcell cat# BE0146), Horário de dosagem IM

[00302] O crescimento tumoral dos camundongos tratados com Composto I em combinação com oxaliplatina e camundongo anti-PD-1 é descrito na Figura 6. A combinação de Composto I, oxaliplatina, e camundongo anti-PD-1 foi mais eficaz em tratar o crescimento tumoral do que quando somente a oxaliplatina e camundongo anti-PD-1 foram administrados pelo horário de dosagem IM do estudo. Como mostrado na Figura 7, a sobrevivência global dos camundongos tratados com Composto I em combinação com oxaliplatina e camundongo anti-PD-1 resultou na sobrevivência melhorada se comparado aos camundongos tratados com oxaliplatina e camundongo anti-PD-1. Adicionalmente, a terapia de combinação foi bem tolerada e não causou a perda de peso significativa durante e depois tratamento.

[00303] A Tabela 2 resume o efeito Composto I em combinação com oxaliplatina e anti-PD-1 durante o estudo do crescimento tumoral em camundongos.

[00304] Tabela 2. O Composto I Aumenta a Resposta Completa (CR) e a Sobrevivência Global (OS) Quando Adicionado à Terapia de Combinação

de Oxaliplatina e Anti-PD-1.

Tratamento	Resposta parcial %	Resposta completa %	Taxa de resposta objetiva %	Sobrevivência global (OS)
Veículo (n=10)	0	0	0	18
Composto I (n=10)	10	10	20	22
Camundongo anti-PD-1 (n=10)	0	0	0	22
Oxaliplatina (n=10)	0	10	10	31
Composto I + Oxaliplatina (n=10)	0	20	20	44,5
Composto I + Camundongo anti-PD-1 (n=10)	10	0	10	31
Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-1 (IM) (n=15)	7	33	40	Não atingida
Composto I + Oxaliplatina + Camundongo anti-PD-1 (IM) (n=15)	7	53	60	Não atingida

Abreviações: I = Horário de dosagem de indução; M = Horário de dosagem de manutenção; IM = Horário de dosagem de Indução + Manutenção

[00305] Exemplo 4. O Composto I Aumenta a Eficácia da Resposta Antitumor em Combinação com 5-fluorouracila (5-FU) e Camundongo Anti-PD-L1.

[00306] A atividade antitumor do Composto I em combinação com o camundongo anti-PD-L1 (clone 10F,9G2), e 5-fluorouracila (5-FU) foi avaliada nos modelos de carcinoma no cólon murino singênico MC38. Para todos os estudos de xenoenxerto, os camundongos C57BL/6 fêmeas com nove semanas de idade (C57BL/6NCr1) foram implantados com células de tumor MC38 e o tratamento foi iniciado quando o volume de tumor médio foi de aproximadamente 100 mm³. Um sumário das combinações e horários de tratamento é mostrado na Figura 3.

[00307] Em resumo, o Composto I (100 mg/kg) e 5-FU (75 mg/kg) foram administrados intraperitonealmente (IP) uma vez por semana para três doses. Como mostrado na Figura 3, o horário de dosagem para a administração do inibidor do ponto de checagem foi variado. No horário de dosagem de Indução (I), o camundongo anti-PD-L1 (100 µg/animal, IP) foi providido duas vezes por semana por duas semanas começando no dia 1 e começando no dia 15. No horário de dosagem de Manutenção (M), o camundongo anti-PD-L1 (100 µg/animal, IP) foi providido duas vezes por semana começando no dia 15 e continuando até o final do estudo. No horário

de dosagem de Indução + Manutenção (IM), o camundongo anti-PD-L1 (100 µg/animal, IP) foi providido duas vezes por semana começando no dia 1 e continuando até o final do estudo.

[00308] Fármaco sozinho ou em combinações de dois ou três foram testadas e o Composto I foi administrado 30 minutos antes do tratamento com quimioterapia. A Resposta completa (CR) e a Resposta parcial (PR) foram calculadas usando os critérios padrão do Charles River Laboratories (CRL; RTP, NC). O peso corporal (BW) e a saúde foram monitorados, e o volume de tumor foi medido duas vezes por semana. O ponto final individual do volume de tumor foi de 1000 mm³ ou Dia 100, seja o que vier primeiro. Os braços do estudo incluíram o seguinte:

veículo

5-FU + anti-PD-L1 (clone 10F,9G2), horário de dosagem IM

Composto I + 5-FU + anti-PD-L1 (clone 10F,9G2), horário de dosagem IM

5-FU + PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2), horário de dosagem M

Composto I + 5-FU + PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2), horário de dosagem M

5-FU + PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2), horário de dosagem I

Composto I + 5-FU + PD-L1 anti-camundongo (clone 10F,9G2), horário de dosagem I

[00309] O crescimento tumoral dos camundongos tratados com Composto I em combinação com 5-FU e camundongo anti-PD-L1 é descrito na Figura 8. A combinação de Composto I, oxaliplatina, e camundongo anti-PD-L1 foi mais eficaz no tratamento do crescimento tumoral do que quando somente 5-FU e camundongo anti-PD-L1 foram administrados para todos horários de dosagem do estudo. Como mostrado na Figura 9, a sobrevivência

global dos camundongos tratados com Composto I em combinação com 5-FU e camundongo anti-PD-L1 resultou na sobrevivência melhorada se comparado aos camundongos tratados somente com 5-FU e anti-PD-L1. Adicionalmente, a terapia de combinação foi bem tolerada e não causou a perda de peso significativa durante e depois tratamento.

[00310] A Tabela 3 resume o efeito do Composto I em combinação com 5-FU e camundongo anti-PD-L1 durante o estudo do crescimento tumoral em camundongos. A combinação de Composto I com 5-FU e anti-PD-L1 é mostrada para todos os horários de dosagem do estudo.

[00311] Tabela 3. Dados interinos descrevendo os efeitos do Composto I quando adicionado à terapia de combinação terapia de 5-FU e anti-PD-L1.

Tratamento	Resposta parcial %	Resposta completa %	Taxa de resposta objetiva %	Doença Progressiva %	Sobrevivência global @ D29%
Veículo (n=10)	0	0	0	100	0
Camundongo anti-PD-L1 (n=10)	0	0	0	90	40
5-FU (n=10)	0	0	0	100	30
Composto I + 5-FU (n=10)	0	0	0	90	50
Composto I + Camundongo anti-PD-L1 (IM) (n=14)	0	0	0	93	43
5-FU + Camundongo anti-PD-L1 (IM) (n=14)	14	14	28	71	93
Composto I + 5-FU + Camundongo anti-PD-L1 (IM) (n=14)	29	14	43	36	93
5-FU + Camundongo anti-PD-L1 (I) (n=14)	36	0	36	50	79
Composto I + 5-FU + Camundongo anti-PD-L1 (I) (n=14)	36	7	43	21	86
5-FU + Camundongo anti-PD-L1 (M) (n=14)	0	0	0	93	29
Composto I + 5-FU + Camundongo anti-PD-L1 (M) (n=14)	0	0	0	71	64

Abreviações: I = Horário de dosagem de indução; M = Horário de dosagem de manutenção; IM = Horário de dosagem de indução + manutenção

[00312] A doença progressiva é definida como a porcentagem de tumores que dobraram em tamanho no Dia 29.

[00313] Exemplo 5. Adicionar o Composto I à terapia de combinação de oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 também diminui a população de

Treg infratumoral.

[00314] Os camundongos C57BL/6 que carregam o tumor MC38 foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e camundongo anti-PD-L1 (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) ± Composto I (100 mg/kg, IP) para quatro ou oito dias. Vinte e quatro horas após a dose final, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados nos infiltrados de células imunes depois de cinco dias e nove dias. Os tumores foram depois processados e tingidos por CD45, CD3, CD4, CD25, e FOXP3. A população de CD25+FOXP3+foi medida dentro da população de CD45+CD3+CD4+ através da análise citométrica de fluxo. A população de células CD4+ coletadas 5 dia e 9 dias depois do tratamento final é mostrada na Figura 10 e Figura 11, respectivamente. A população de células intratumor T_{reg} dentro da fração de célula T CD4+ foi significativamente diminuída em camundongos tratados com o Composto I em combinação com oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1 se comparado ao veículo e camundongos tratados com oxaliplatina e camundongo anti-PD-L1.

[00315] Exemplo 6. O Composto I previne a função de linfócito quando adicionada ao tratamento de 5-FU.

[00316] Os camundongos C57BL/6 foram tratados com 3 doses diárias IP de 50 mg/kg 5-FU ±100 mg/kg de Composto I. Dois e sete dias depois do tratamento final, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os baços foram coletados. Os esplenócitos foram estimulados *ex vivo* com anticorpos anti-CD3/CD28 por 72 horas e os níveis de interferon gama (IFN γ) ou interleucina-2 (IL-2) foram medidos por meio de ELISA (R&D systems). Depois do estímulo do esplenócito *ex vivo* em camundongos C57BL/6, o Composto I aumentou a produção de IL-2 (Figura 12) e conservou a produção de IFN γ (Figura 13) depois do tratamento com 5-FU. Um mecanismo potencial através do qual o Composto I aumenta a atividade antitumor inclui a conservação da função do linfócito T a partir da quimioterapia.

[00317] Exemplo 7. Composto I aumenta a eficácia antitumor quando adicionado a um tratamento de combinação de anti-PD-L1/oxaliplatina.

[00318] Os camundongos que carregam CT26 camundongos são tratados com Composto I (IP, 100 mg/kg, x 3 por semana), anti-PD-L1 (IP, 5 mg/animal, duas vezes por semana até o fim), e/ou oxaliplatina (IP, 10 mg/kg, x 3 por semana) e os tumores foram avaliados. A adição do Composto I a um regime de anti-PD-L1/oxaliplatina aumentou de maneira consistente a eficácia antitumor no modelo de CT26.

[00319] Como mostrado nas Figuras 14 e 15, o Composto I em combinação com anti-PD-L1 e oxaliplatina mostra uma eficácia antitumor maior do que qualquer um dos compostos sozinhos ou em combinações duplas.

[00320] Exemplo 8. Adicionar o Composto I à terapia de combinação de oxaliplatina e anti-PD-L1 aumentou a ativação da célula T.

[00321] Os camundongos C5BL/6 que carregam o tumor MC38 foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e camundongo anti-PD-L1 (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) com ou sem o Composto I (100 mg/kg, IP) por quatro dias. Vinte e quatro horas depois da dose final, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os baços foram coletados e processados até suspensões de célula única para a análise da célula T. Os esplenócitos foram tingidos com anticorpos anti-CD4, CD8, e CD69 para a análise citométrica de fluxo. A porcentagem de células T CD4+ ativadas foi definida como a proporção de células CD69+ dentro da fração de célula T CD8-CD4+, enquanto a porcentagem de células T CD8+ ativadas foi definida como a proporção de células CD69+ dentro da fração da célula T CD8+CD4, resultados os quais são mostrados nas Figuras 16 e 17. Adicionalmente, os esplenócitos também foram estimulados *ex vivo* com anticorpos anti-CD3/CD28 por 72 horas e foram tingidos com anticorpos anti-CD4, CD8, e IL-2 para a análise citométrica de fluxo. A porcentagem de células IL-2+ foi

definida como a proporção de células IL-2+ dentro da fração de célula T CDK4+CD8, resultados os quais são mostrados na Figura 18.

[00322] Se comparado, os animais tratados com oxaliplatina e anti-PD-L1 (OP), os camundongos tratados com Composto I, oxaliplatina, e anti-PD-L1(TOP) tiveram proporções de células T CD4+ e CD*+ ativadas e uma capacidade aumentada das células T CD4+ de produzir a citocina IL-2 na ativação *ex vivo*.

[00323] Exemplo 9. A inibição direta do caminho de CDK4/6-Rb nas células T reguladoras (Tregs) leva à perda da função imunossupressiva e proliferação de células T CD8+ aumentada.

[00324] As Tregs CD4+CD25+ foram purificadas a partir dos baços de camundongos C57BL/6 usando um processo de separação de esferas magnéticas de duas etapas – depleção de todas as células que não CD4+ seguido pela seleção positiva das células CD25+. As Tregs purificadas foram cultivadas *ex vivo* com anticorpos anti-CD3/CD8 e IL-2 por 48 horas com 0, 250, ou 1000 nM de trilaciclib. Como visto na Figura X, as Tregs cultivadas foram tingidas com CD4, Foxp3, e anticorpos de fosfo-Rb para a análise citométrica de fluxo. A porcentagem das Tregs fosfo-Rb+ foi definida como células fosfo-Rb+ na população de CD4+Foxp3+. Uma subregulagem dependente do nível de dose de fosfo-Rb foi observada nas Tregs depois do tratamento com Composto I, indicativo da inibição do caminho de CDK4/6-Rb. Os esplenócitos rotulados com CFSE foram estimulados *ex vivo* com anticorpos anti-CD3/CD28 por 72 horas na presença ou ausência das Tregs tratadas com o Composto I. As células foram tingidas com anticorpos anti-CD4 e CD8, e a proliferação da célula T foi avaliada pela diluição da intensidade de fluorescência média de CFSE em células T CD4-CD8+ através da análise citométrica de fluxo. A proliferação em por cento foi calculada como (intensidade CFSE média das células T CD8+ estimuladas na ausência das Tregs) / (intensidade de CFSE média das células T CD8+ estimuladas na

presença de Tregs) x 100, resultados os quais são mostrados na Figura 19 e Figura 20.

[00325] Um aumento dependente da dose na proliferação foi observado nas células T CD8+ na presença de Tregs tratadas com o Composto I, indicando que a inibição direta do caminho de CDK4/6-Rb pode levar à perda da função supressora nas Tregs para inibir a proliferação da célula T.

[00326] Exemplo 10. Inibição transitória e reversível da proliferação na população da célula imune intratumoral depois do tratamento com o Composto I.

[00327] Os camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 foram tratados com uma dose do Composto I (100 mg/kg, IP), seguido pela incorporação *in vivo* de EdU (5-etinil-2'-deoxiuridina, 200 µg/camundongo, IP) de 6 a 48 horas depois do tratamento com o Composto I. Dezoito horas depois da dosagem com EdU, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados para análise. Os tumores foram processados para as suspensões de célula única, seguido pela depleção das células mortas e enriquecimento das células imunológicas CD45+ antes da rotulação do anticorpo para várias populações linfoides e mieloides das células imunes definidas como segue: as células T CD8+ (CD4-CD8+), células T CD4+ (CD4+CD8-Foxp3-), Tregs (CD4+CD8-Foxp3+), NK (CD3-NK1,1+), as células monocíticas supressoras derivadas de mieloide (mMDSCs, CD11b+Ly6C+Ly6G-), células granulocíticas supressoras derivadas de mieloide (gMDSCs, CD11b+Ly6C+Ly6G+), e macrófagos (CD11b+Ly6C-Ly6G-). Depois do tingimento da superfície celular, as amostras celulares foram fixadas e a incorporação de EdU foi detectada pela química click seguido pela análise citométrica de fluxo. A inibição da proliferação é representada como o (% EdU+ no Composto I tratado) / (% EdU+ no veículo tratado) x 100 para cada população celular em cada ponto de tempo. Como pode ser visto nas Figuras 21 e 22, todas as populações de células imunes

linfóides e mielóides analisadas foram altamente sensíveis à inibição de CDK4/6, levando à inibição transitória e reversível da proliferação celular. Estes resultados indicam que a adição do Composto I aos regimes de quimioterapia tem o potencial de proteger as células imunológicas intratumorais da quimiotoxicidade, levando a uma resposta antitumor melhorada.

[00328] Exemplo 11. A adição do Composto I (T) à terapia de combinação com oxaliplatina (O) e anti-PD-L1 (P) intensifica a geração das células T de memória específica de tumor.

[00329] Os camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 foram tratados com oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e o camundongo anti-PD-L1 (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) com ou sem Composto I (100 mg/kg, IP) por 58 dias após o horário IM como mostrado na Figura 3. O baço e o sangue periférico foram coletados dos camundongos tratados com oxaliplatina e anti-PD-L1 (OP) e os camundongos tratados com Composto I, oxaliplatina, e anti-PD-L1 (TOP) tratados no dia 58 para análise. Os camundongos tratados com veículo foram submetidos à eutanásia para análise no dia 28 quando atingindo o ponto final do crescimento tumoral (volume de tumor > 1000 mm³). Os esplenócitos e as amostras de células sanguíneas vermelhas-sangue periférico lisado foram tingidas com um dextrâmero específico de CD4, CD8, e MC38 (H-2 Db/ASMTNMELM). A porcentagem das células T específicas de tumor foi identificada como a proporção de células de dextrâmero+ dentro da fração de células T CD4-CD8+. Como mostrado nas Figuras 23 e 24, a maioria dos camundongos tratados com TOP tiveram uma proporção mais alta das células T específicas de tumor no baço e sangue se comparado ao grupo de tratamento OP, indicando que a conservação das células T intratumor pelo Composto I durante o tratamento com quimioterapia/inibidor do ponto de checagem tratamento pode levar à geração de números mais altos de células T de memória específicas de tumor.

[00330] Exemplo 12. A dosagem pulsátil do Composto I leva à supra-regulagem dos genes que regulam positivamente a expressão de interferon-gama, uma citocina pró-inflamatória e um componente crítico em uma resposta antitumor da célula T.

[00331] Os camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 foram tratados com duas doses semanais do Composto I (100 mg/kg, IP). Um dia depois da última dose, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados para análise. A análise da expressão genética foi realizada nos tumores integrais usando o Painel PanCancer Imune Profiling. Os valores de expressão normalizados e transformados em Log2 foram usados para a identificação dos genes diferentemente expressados, definidos usando um corte de valor p de $< 0,05$ e mudança de dobra absoluta de $>1,3$. Os genes supra-regulados foram enriquecidos para termos de GO tal como a “regulagem positiva da produção de interferon-gama” e “regulagem positiva da proliferação de célula T ativada”, que inclui os genes I12, I118, e Lta como mostrado na Figuras 25, 26, e 27. Estes resultados indicam que a curta exposição do Composto I pode resultar nas mudanças de expressão genética que promovem um microambiente tumoral pró-inflamatório favorável da resposta ao bloqueio do ponto de checagem imune.

[00332] Exemplo 13. A dosagem pulsátil do Composto I leva à supra-regulagem da expressão genética de interferon-gama no tumor quando adicionada à oxaliplatina ou combinações de oxaliplatina/anti-PD-L1.

[00333] Os camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 foram tratados com Composto I (100 mg/kg, IP), oxaliplatina (10mg/kg, IP) ± Composto I (100 mg/kg, IP), anti-PD-L1 (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) ± Composto I (100 mg/kg, IP), oxaliplatina (10 mg/kg, IP) e anti-PD-L1 (clone 10F,9G2, 100 µg/camundongo, IP) ± Composto I (100 mg/kg, IP) por oito dias. Vinte e quatro horas depois da dose final, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados

para análise. A análise da expressão genética foi realizada em tumores integrais usando o Painel PanCancer Imune Profiling. O nível de expressão normalizado e transformado em Log₂ da interferon-gama (Ifng) é representado graficamente para cada par dos grupos de tratamento com ou sem o Composto I. T = Composto I, O = oxaliplatina, P = anti-PD-L1. Como mostrado nas Figuras 28 a 31, estes resultados indicam que a curta exposição do Composto I pode resultar nas mudanças da expressão genética que promovem um microambiente tumoral pró-inflamatório favorável da resposta ao bloqueio do ponto de checagem imune.

[00334] Exemplo 14. A dosagem pulsátil do Composto I leva à sub-regulagem dos genes relacionados ao metabolismo das espécies de oxigênio reativo, um caminho importante que promove a imunossupressão pelas células supressoras derivadas de mieloide.

[00335] Os camundongos C57BL/6 que carregam o tumor MC38 foram tratados com duas doses semanais do Composto I (100 mg/kg, IP). Um dia depois da última dose, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores foram coletados para análise. A análise de expressão genética foi realizada em tumores integrais usando o Painel PanCancer Imune Profiling. Os valores de expressão normalizados e transformados em Log₂ foram usados para a identificação de genes diferentemente expressados, definidos usando um corte de valor p de <0,05 e mudança de dobra absoluta de >1,3. Os genes sub-regulados foram enriquecidos para o termo GO “regulagem positiva do metabolismo das espécies de oxigênio reativo”, incluindo Cdkn1a, Cxcl1, Il6, Il10, Il19, Ptgs2. Como mostrado nas Figuras de 32 a 37, estes resultados indicam que a curta exposição do Composto I pode resultar em mudanças na expressão genética levando a um microambiente tumoral que é menos imunossupressivo.

[00336] Exemplo 15. As populações infratumorais de células imunes têm altos níveis de proliferação se comparado as suas contrapartes no baço,

indicando que a adição do Composto I aos regimes de quimioterapia tem o potencial de proteger as células imunológicas infratumorais da quimioterapia, levando a uma resposta antitumor aumentada.

[00337] Aos camundongos C57BL/6 que carregam tumor MC38 foi administrado EdU (5-etinil-2'-deoxiuridina, 200 µg/camundongo, IP). Dezoito horas depois da dosagem de EdU, os camundongos foram submetidos à eutanásia e os tumores e baços foram coletados para análise. Os tumores e baços foram processados até suspensões de célula única, após a depleção das células mortas e enriquecimento das células imunológicas CD45+ antes da rotulação do anticorpo para várias populações de células imunes linfoides e mieloides definidas como segue: células T CD8+ (CD4-CD8+), células T CD4+ (CD4+CD8-Foxp3-), Tregs (CD4+CD8-Foxp3+), NK (CD3-NK1,1+), células supressoras monocíticas derivadas de mieloide (mMDSCs, CD11b+Ly6C+Ly6G-), células granulocíticas supressoras derivadas de mieloide (gMDSCs, CD11b+Ly6C+Ly6G+), e macrófagos (CD11b+Ly6C-Ly6G-). Depois do tingimento da superfície celular, as amostras celulares foram fixadas e a incorporação de EdU foi detectada por química click seguido pela análise citométrica de fluxo. A porcentagem da proliferação foi determinada como a %EdU+ dentro de cada população celular definida. Como mostrado nas Figuras 39 e 40, todos os subconjuntos de linfócitos e MDSCs nos tumores apresentam altos níveis de proliferação, indicando que a adição do Composto I aos regimes de quimioterapia tem o potencial de proteger as células imunológicas infratumorais da quimiotoxicidade, levando a uma resposta antitumor aumentada.

[00338] Exemplo 16. A dosagem contínua do Composto I em combinação com o inibidor do ponto de checagem não resultou no enriquecimento da resposta antitumor.

[00339] Os camundongos que carregam tumor MC38 foram tratados com Composto I (diariamente x 28 dias, IP, 100 mg/kg) com ou sem anti-PD-

L1 (bissemanalmente x2 semanas, IP, 100 ug/animal) e o volume de tumor foi avaliado. Como pode ser visto na Figura 38, adicionar o Composto I a um regime anti-PD-L1 impediu o efeito mínimo observado no anti-PD-L1, apenas coorte. Estes dados indicam a adição do tratamento contínuo do Composto I para anti-PD-L1 não aumentar o efeito antitumor e, de fato, causa certa atenuação.

[00340] Exemplo 17. Protocolo de estudo clínico para o tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar da célula pequena com o Composto I em combinação com atezolizumab, etoposídeo, e carboplatina.

[00341] Um teste clínico foi projetado para o tratamento do carcinoma pulmonar da célula pequena usando uma combinação de Composto I, atezolizumab, etoposídeo, e carboplatina compreendendo uma fase de indução de 21 dias e uma fase de manutenção de 21 dias. Até quatro ciclos de fase de indução serem considerados se o paciente satisfaz os seguintes critérios antes de cada ciclo de fase de indução: ANC > $1,5 \times 10^9/L$; contagem de plaquetas > $100 \times 10^9/L$; e as toxicidades relacionadas ao fármaco não hematológicas (exceto alopecia) devem ser < grau 1 ou retornadas à linha de base. Um ciclo de fase de manutenção é iniciado diretamente depois da última fase de indução se o paciente não satisfaz os critérios acima. No término de até quatro ciclos de indução, um ciclo de fase de manutenção de 21 dias é então iniciado. Um ou mais ciclos de fase de manutenção adicionais podem ser administrados como tolerado até o término do estudo.

[00342] Na fase de indução, os pacientes receberam o Composto I (240 mg/m^2 diluído em 250 ml de D5W ou solução de cloreto de sódio a 0,9%) ou placebo (250 ml de D5W ou solução de cloreto de sódio a 0,9%) administrado IV uma vez ao dia nos dias de 1 a 3 de cada ciclo de terapia de etoposídeo/carboplatina/atezolizumab (E/P/A) (até 4 ciclos no total). Na fase de manutenção, os pacientes receberam atezolizumab a cada 21 dias. Os pacientes receberam a terapia de E/P/A no ciclo de 21 dias durante a fase de

indução. A dose de carboplatina é calculada usando a fórmula de Calvert [dose de carboplatina total (mg) = (AUC alvo) x (GFR + 25)] com uma AUC alvo = 5 (máximo de 750 mg) IV durante 30 minutos no dia 1, e 100 mg/m² de etoposídeo é administrado IV durante 60 minutos diariamente nos dias 1, 2, e 3 de cada ciclo de 21 dias. Atezolizumab (1200 mg) em 250 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% é administrado como uma infusão IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. Atezolizumab é administrado por infusão durante 60 minutos para a primeira administração e, se tolerado, todas as infusões subsequentes são distribuídas durante 30 minutos. Atezolizumab é administrado após o término de administração de Composto I ou placebo, etoposídeo, e carboplatina.

[00343] O intervalo entre as doses de Composto I ou placebo nos dias sucessivos não é maior do que 28 horas. O intervalo entre as doses do Composto I ou placebo em um dado dia (etoposídeo ou carboplatina) não é maior do que 4 horas. O Composto I ou placebo é administrado apenas com a terapia de etoposídeo/carboplatina (E/P). Se a administração de E/P terapia é mantida ou descontinuada, o Composto I ou placebo também é mantido ou descontinuado. A quimioterapia não é administrada até depois do término da infusão de composto I ou placebo. Em ambas as partes do estudo, a administração do fármaco de estudo é continuada até a progressão da doença por RECIST v.1.1, toxicidade inaceitável, retirada de consentimento, ou descontinuação pelo pesquisador. Após a progressão da doença por RECIST v1.1, se o paciente parecer estar obtendo um benefício clínico, o pesquisador acreditar que este está no melhor interesse do paciente, e se o paciente proveu uma reautorização, a administração do fármaco de estudo pode ser continuada até a perda do benefício clínico.

[00344] Este relatório descritivo foi descrito com referência às modalidades da invenção. A invenção foi descrita com referência às

modalidades variadas, que são ilustradas pelos Exemplos anexos. A invenção pode, contudo, ser realizada de diferentes formas e não deve ser interpretada como limitada às modalidades aqui apresentadas. Dado o ensinamento aqui contido, aquele versado na técnica será capaz de modificar a invenção para um propósito desejado e tais variações estão consideradas dentro do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um paciente tendo câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo a) uma fase de indução e b) uma fase de manutenção,

a fase de indução compreendendo:

i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente da Ciclina 4/6 (CDK4/6),

ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor do ponto de checagem imunológico,

em que o inibidor de CDK4/6 é administrado apenas antes ou concomitantemente com a administração do agente quimioterapêutico, e

em que o agente quimioterapêutico é citotóxico para as células imuno-efetoras;

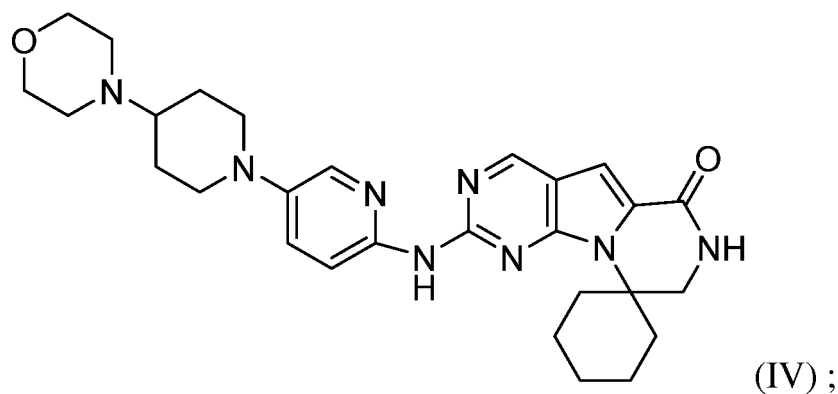
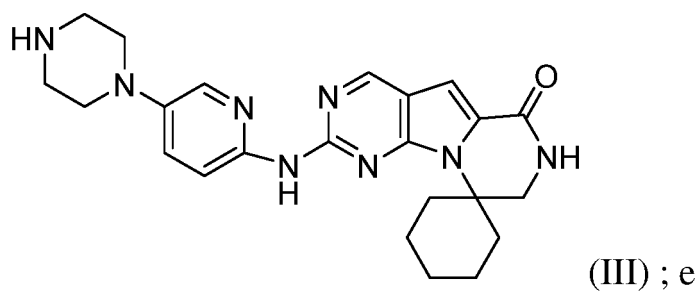
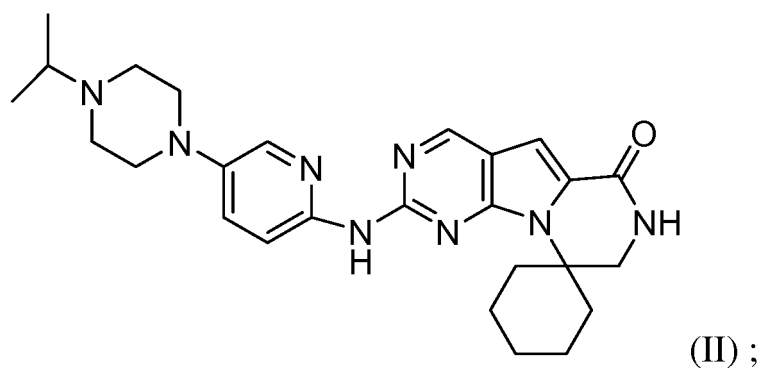
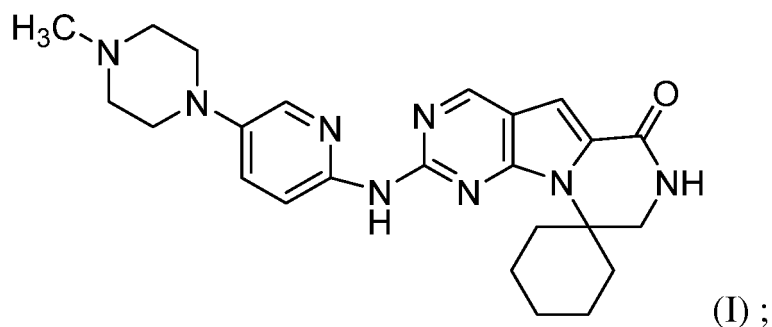
a fase de manutenção compreendendo:

i) administrar pelo menos uma dose de uma quantidade eficaz do inibidor imune do ponto de checagem, e

em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:



ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é selecionado do grupo consistindo em um inibidor da Morte Celular Programada-1 (PD-1), um inibidor do Ligante da Morte Celular Programada 1 (PD-L1), e um inibidor da proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4).

5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de PD-L1.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PD-L1 é selecionado do grupo consistindo em atezolizumab, avelumab, e durvalumab.

7. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de PD-1.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PD-1 é selecionado do grupo consistindo em nivolumab, pidilizumab, e pembrolizumab.

9. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de CTLA-4.

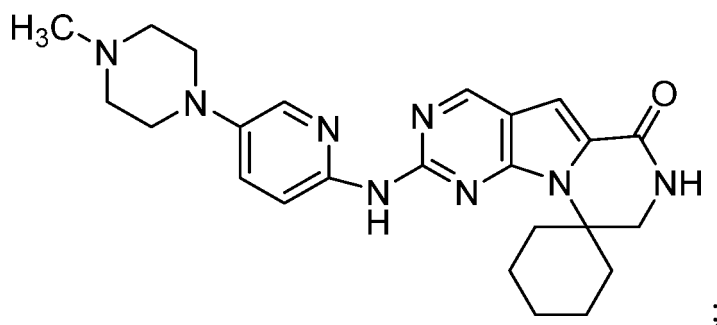
10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CTLA-4 é selecionado do grupo consistindo em ipilimumab e tremelimumab.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é selecionado do grupo consistindo em um inibidor da síntese proteica, um agente quimioterapêutico que danifica o DNA, um agente de alquilação, um inibidor de topoisomerase, um inibidor da síntese de RNA, um ligador do complexo de DNA, um agente de alquilação de tiolato, um agente de alquilação de guanina, um aglutinante de tubulina, inibidor da DNA polimerase, uma enzima anticancerígena, inibidor de RAC1, inibidor da timidilato sintase, composto de oxazofosforina, inibidor de integrina tal como cilengitide, camptotecina ou homocamptotecina, antifolato e folato antimetabólito.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é selecionado de carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, 5-fluorouracila, floxuridina, capecitabina, gencitabina, mitomicina, ciclofosfamida, decarbazina, abraxano,

ifosfamida, topotecano, irinotecano, docetaxel, temozolomida, paclitaxel, e etoposídeo, pemetrexed ou uma combinação dos mesmos.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é um composto da fórmula:



ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é administrado ao paciente durante a fase de indução cerca de 30 minutos antes da administração do agente quimioterapêutico.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é administrado ao paciente a cada três semanas durante a fase de indução e fase de manutenção.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é administrado ao paciente apenas uma vez tanto durante a fase de indução quanto a fase de manutenção.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o câncer é um câncer dependente da replicação de CDK4/6.

18. Método de acordo com as reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o câncer é um câncer independente da replicação de CDK4/6.

19. Método de acordo com as reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer pulmonar de célula pequena, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de mama triplo negativo, câncer colorretal, câncer ovariano, câncer pancreático, câncer de bexiga, câncer gastroesofágico, colangiocarcinoma, câncer cervical, e sarcoma de tecido mole.

20. Método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um regime terapêutico compreendendo a) uma fase de indução e b) uma fase de manutenção,

a fase de indução compreendendo:

i) administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6;

ii) administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um ou mais agentes quimioterapêuticos, e

iii) administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor imune do ponto de checagem;

em que o inibidor de CDK4/6 é administrado apenas antes ou concomitantemente com a administração do um ou mais agentes quimioterapêuticos; e,

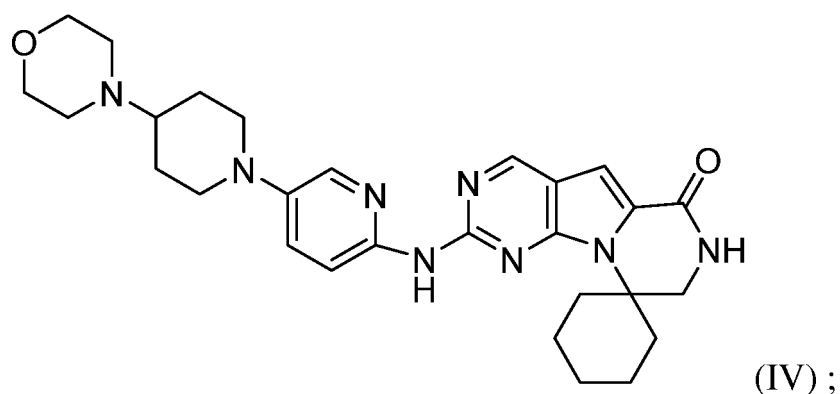
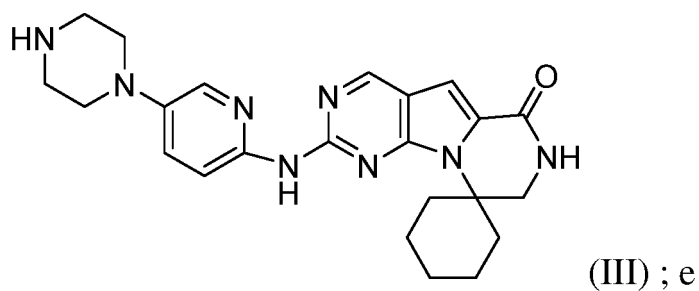
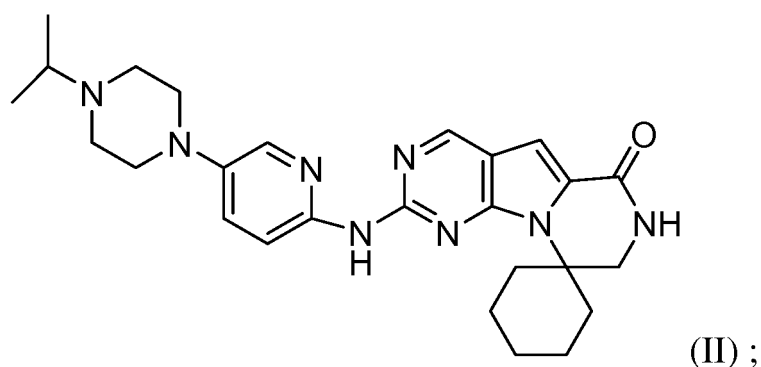
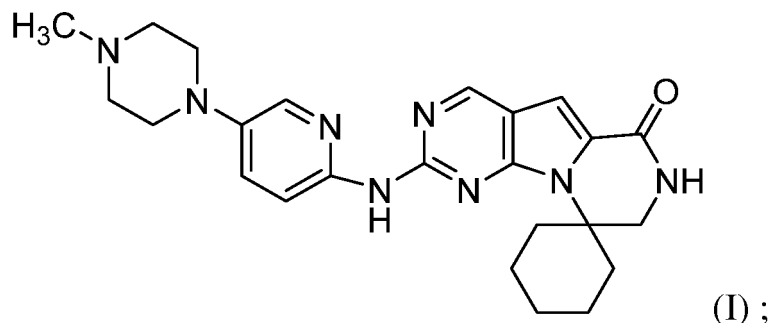
em que o agente quimioterapêutico é citotóxico para as células imunoefetoras;

a fase de manutenção compreendendo:

i) administrar pelo menos uma dose de uma quantidade eficaz de inibidor imune do ponto de checagem; em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é selecionado do grupo consistindo em:



ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é selecionado do grupo consistindo em um inibidor da Morte

Celular Programada-1 (PD-1), um inibidor do Ligante da Morte Celular Programada 1 (PD-L1), e um inibidor da proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4).

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de PD-L1.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PD-L1 é selecionado do grupo consistindo em atezolizumab, avelumab, e durvalumab.

26. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de PD-1.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PD-1 é selecionado do grupo consistindo em nivolumab, pidilizumab, e pembrolizumab.

28. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de CTLA-4.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CTLA-4 é selecionado do grupo consistindo em ipilimumab e tremelimumab.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é selecionado do grupo consistindo em uma carboplatina, etoposídeo, cisplatina, e topotecano.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é carboplatina.

32. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

20 a 29, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é etoposídeo.

33. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é topotecano.

34. Método de acordo com as reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que a carboplatina é administrada durante a fase de indução no dia 1 de um ciclo terapêutico de 21 dias, etoposídeo é administrado durante a fase de indução no dia 1, dia 2, e dia 3 do ciclo terapêutico de 21 dias, e o inibidor de CDK4/6 é administrado durante a fase de indução no dia 1, dia 2, e dia 3 do ciclo terapêutico de 21 dias.

35. Método de acordo com as reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que a carboplatina é administrada durante a fase de indução no dia 2 de um ciclo terapêutico de 21 dias, etoposídeo é administrado durante a fase de indução no dia 2, dia 3, e dia 4 do ciclo terapêutico de 21 dias, e o inibidor de CDK4/6 é administrado no dia 1, dia 2, dia 3, e dia 4 do ciclo terapêutico de 21 dias.

36. Método de acordo com as reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que topotecano é administrado durante a fase de indução no dia 1 a 5 de um ciclo terapêutico de 21 dias, e o inibidor de CDK4/6 é administrado durante a fase de indução nos dias 1 a 5 do ciclo terapêutico de 21 dias.

37. Método de acordo com as reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que topotecano é administrado durante a fase de indução no dia 2 a 6 de um ciclo terapêutico de 21 dias, e o inibidor de CDK4/6 é administrado durante a fase de indução nos dias 1 a 6 do ciclo terapêutico de 21 dias.

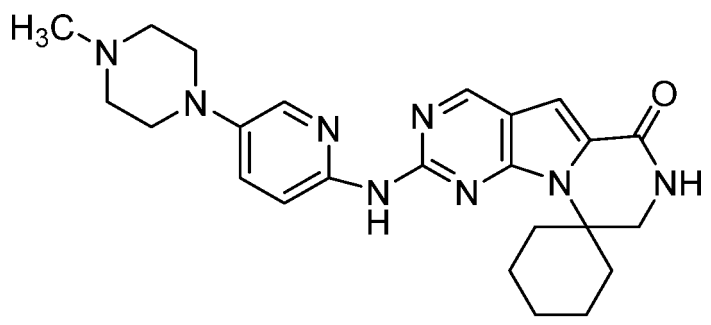
38. Método de acordo com as reivindicações 20 a 29, caracterizado pelo fato de que etoposídeo é administrado durante a fase de

indução no dia 1, dia 2, e dia 3 de um ciclo terapêutico de 21 dias.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 38, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é administrado durante a fase de indução no dia 1 do ciclo terapêutico de 21 dias.

40. Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é administrado durante a fase de manutenção no dia 1 de um ciclo terapêutico de 21 dias.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 40, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é um composto da fórmula:



ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 41, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é administrado ao paciente durante a fase de indução cerca de 30 minutos antes da administração do agente quimioterapêutico.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 42, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é o inibidor de PD-L1 atezolizumab.

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que a fase de indução é repetida duas ou mais vezes.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que a fase de indução é repetida três ou mais

vezes.

46. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que a fase de indução é repetida quatro ou mais vezes.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, caracterizado pelo fato de que a fase de manutenção é repetida duas ou mais vezes.

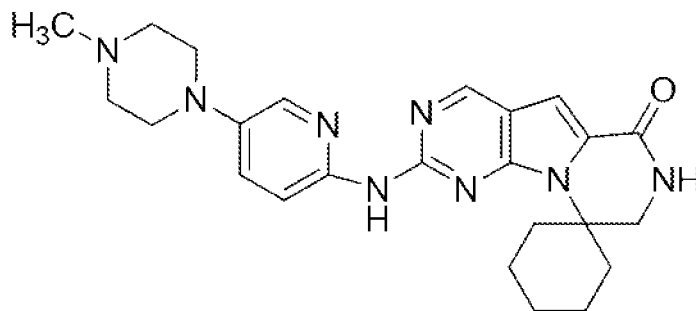
48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, caracterizado pelo fato de que a fase de manutenção é repetida três ou mais vezes.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, caracterizado pelo fato de que a fase de manutenção é repetida quatro ou mais vezes.

50. Método para tratar um paciente tendo câncer pulmonar de célula pequena, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um regime terapêutico compreendendo a) uma fase de indução compreendendo um ciclo de 21 dias e b) uma fase de manutenção compreendendo um ciclo de 21 dias,

a fase de indução compreendendo:

i) administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de CDK4/6 da fórmula:



no dia 1, dia 2,

e dia 3 do ciclo de 21 dias,

ii) administrar uma quantidade eficaz de carboplatina no dia 1 do ciclo de 21 dias,

iii) administrar uma quantidade eficaz de etoposídeo no dia 1, dia 2, e dia 3 do ciclo de 21 dias, e

administrar uma quantidade eficaz de atezolizumab no dia 1 de um ciclo de 21 dias;

em que o inibidor de CDK4/6 é administrado apenas antes ou concomitantemente com a administração de carboplatina e etoposídeo;

a fase de manutenção compreendendo:

i) administrar uma quantidade eficaz atezolizumab no dia 1 do ciclo de 21 dias,

em que a fase de manutenção é administrada após a cessação da fase de indução.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é administrado cerca de 4 horas ou menos antes da administração da carboplatina e/ou etoposídeo.

52. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é administrado cerca de 30 minutos antes da administração da carboplatina e/ou etoposídeo.

53. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 52, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é administrado intravenosamente em uma dose dentre cerca de 220 e 260 mg/m².

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 52, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é administrado intravenosamente em uma dose de cerca de 240 mg/m².

55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 52, caracterizado pelo fato de que a carboplatina é administrada intravenosamente em uma dose que proveja uma AUC de cerca de 5.

56. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 55, caracterizado pelo fato de que o etoposídeo é administrado intravenosamente em uma dose de cerca de 100 mg/m².

57. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 56, caracterizado pelo fato de que o atezolizumab é administrado em uma dose de cerca de 1200 mg.

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 57, caracterizado pelo fato de que a fase de indução é repetida pelo menos 2 vezes.

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 57, caracterizado pelo fato de que a fase de indução é repetida pelo menos 3 vezes.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 57, caracterizado pelo fato de que a fase de indução é repetida pelo menos 4 vezes.

61. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 60, caracterizado pelo fato de que a fase de manutenção é repetida pelo menos 2 vezes.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 60, caracterizado pelo fato de que a fase de manutenção é repetida pelo menos 3 vezes.

63. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 60, caracterizado pelo fato de que a fase de manutenção é repetida pelo menos 4 vezes.

64. Método para tratar um paciente tendo câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo

i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente da Ciclina 4/6 (CDK4/6),

ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor imune

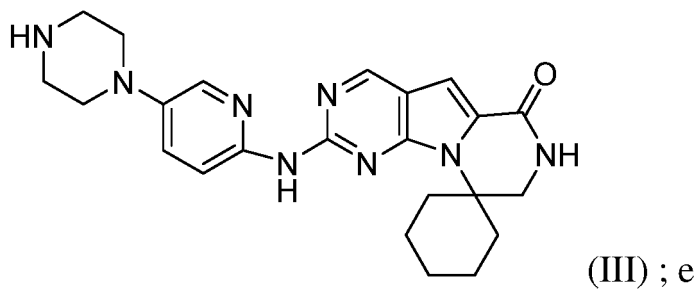
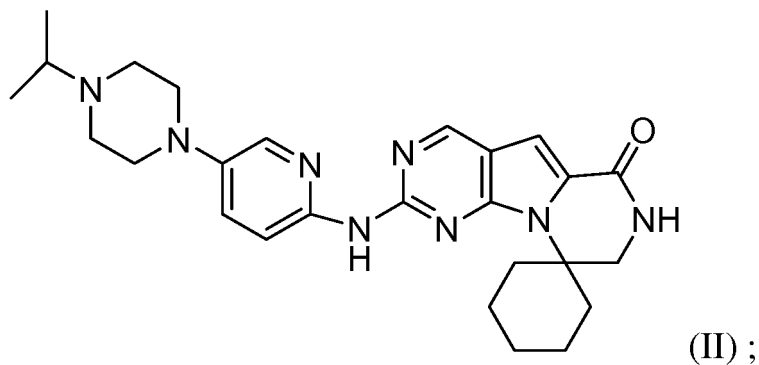
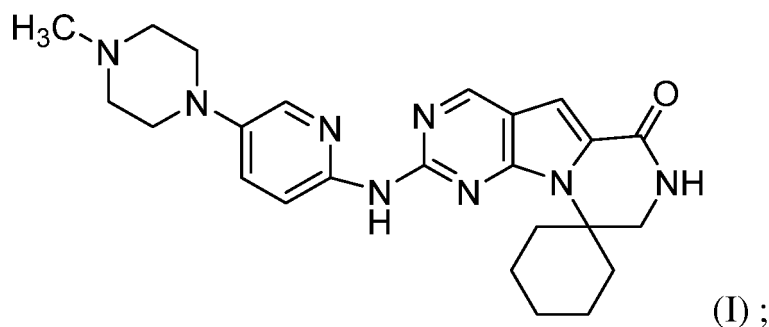
do ponto de checagem,

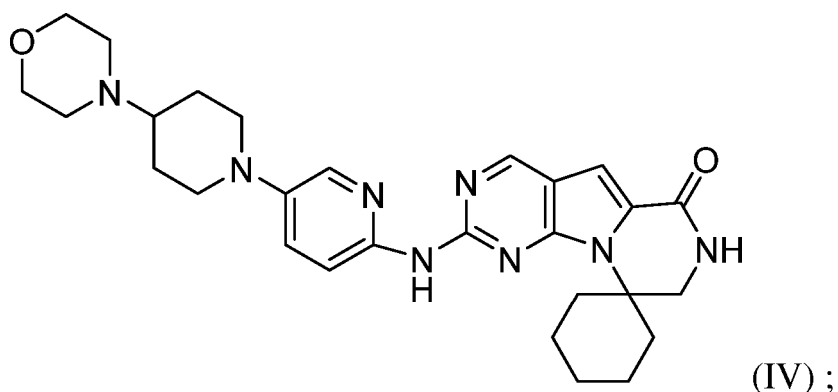
em que o inibidor de CDK4/6 é administrado apenas antes ou concomitantemente com a administração do agente quimioterapêutico, e

em que o agente quimioterapêutico é citotóxico para as células imunoefetoras.

65. Método de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:





ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

67. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 66, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é selecionado do grupo consistindo em um inibidor da Morte Celular Programada -1 (PD-1), um inibidor do Ligante da Morte Celular Programada 1 (PD-L1), e um inibidor da proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4).

68. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de PD-L1.

69. Método de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PD-L1 é selecionado do grupo consistindo em atezolizumab, avelumab, e durvalumab.

70. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de PD-1.

71. Método de acordo com a reivindicação 69, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PD-1 é selecionado do grupo consistindo em nivolumab, pidilizumab, e pembrolizumab.

72. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o inibidor imune do ponto de checagem é um inibidor de CTLA-4.

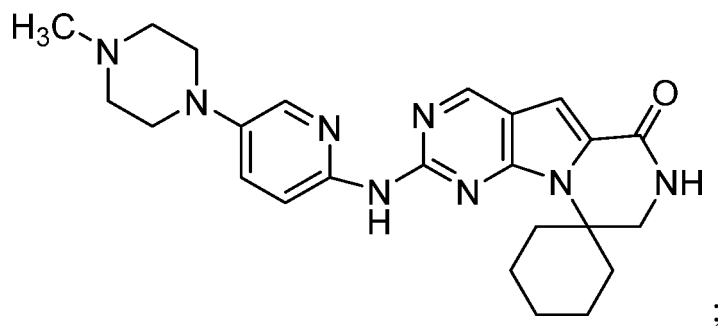
73. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado

pelo fato de que o inibidor de CTLA-4 é selecionado do grupo consistindo em ipilimumab e tremelimumab.

74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 73, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é selecionado do grupo consistindo em um inibidor da síntese proteica, um agente quimioterapêutico que danifica o DNA, um agente de alquilação, um inibidor de topoisomerase, um inibidor da síntese de RNA, um ligador do complexo de DNA, um agente de alquilação de tiolato, um agente de alquilação de guanina, um aglutinante de tubulina, inibidor da DNA polimerase, uma enzima anticancerígena, inibidor de RAC1, inibidor da timidilato sintase, composto de oxazofosforina, inibidor da integrina tal como cilengitide, camptotecina ou homocamptotecina, antifolato e folato antimetabólito.

75. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 73, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é selecionado de carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, 5-fluorouracila, floxuridina, capecitabina, gencitabina, mitomicina, ciclofosfamida, decarbazina, abraxano, ifosfamida, topotecano, irinotecano, docetaxel, temozolomida, paclitaxel, e etoposídeo, pemetrexed ou uma combinação dos mesmos.

76. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 75, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é um composto da fórmula:



ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

77. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 76, caracterizado pelo fato de que o inibidor de CDK4/6 é administrado ao paciente durante a fase de indução cerca de 30 minutos antes da administração do agente quimioterapêutico.

78. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 64 a 77, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer pulmonar de célula pequena, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer de mama triplo negativo, câncer colorretal, câncer ovariano, câncer pancreático, câncer de bexiga, câncer gastroesofágico, colangiocarcinoma, câncer cervical, e sarcoma de tecido mole.

79. Método para aumentar uma população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo:

i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente de Ciclina 4/6 (CDK4/6),

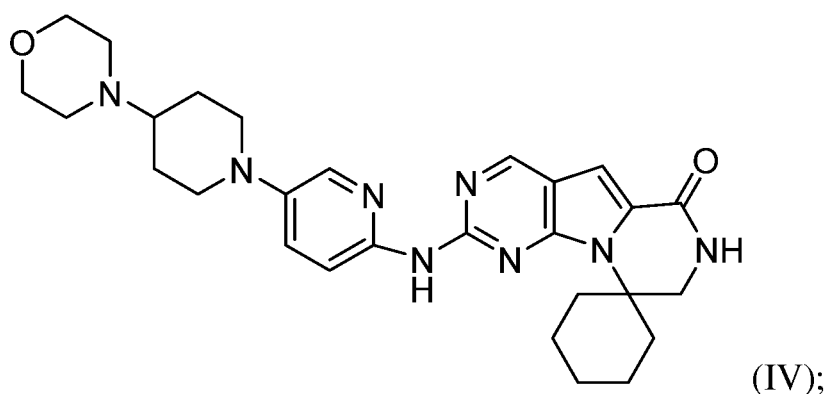
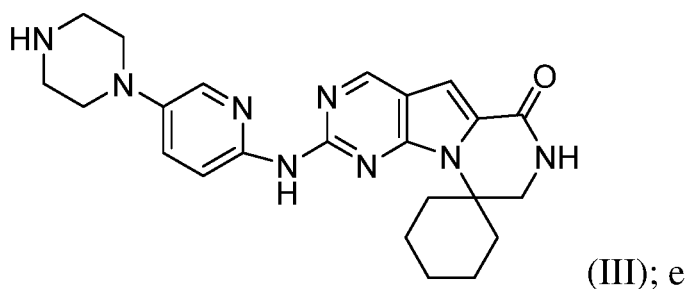
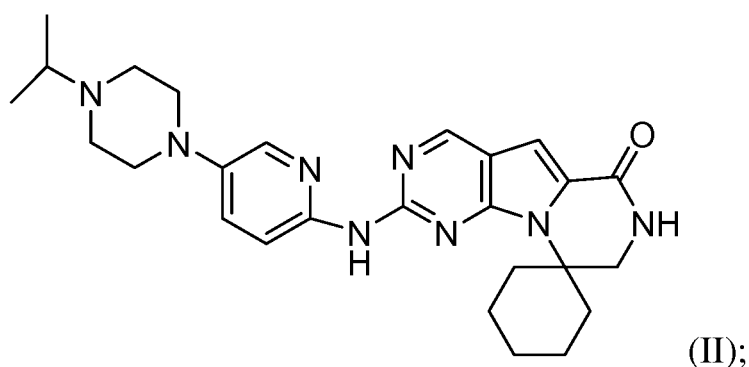
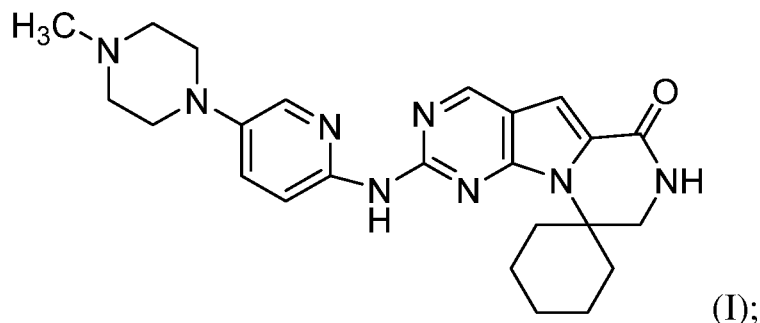
ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor imune do ponto de checagem;

em que a população da célula efetora imune pró-inflamatória é aumentada em cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, ou 50% mais se comparada à população da célula efetora imune pró-inflamatória em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente não recebendo o regime terapêutico.

80. Método de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

81. Método de acordo com a reivindicação 80, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:



ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

82. Método de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quantidade eficaz adicional do inibidor imune do ponto de checagem na cessação do regime

terapêutico.

83. Método para aumentar o nível de ativação de célula T em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo:

i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente de Ciclina 4/6 (CDK4/6),

ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

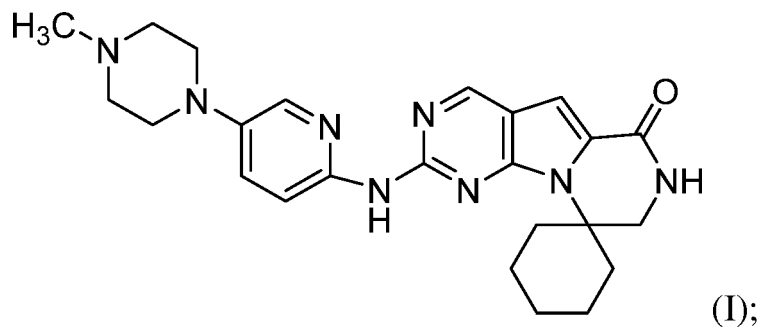
iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor imune do ponto de checagem;

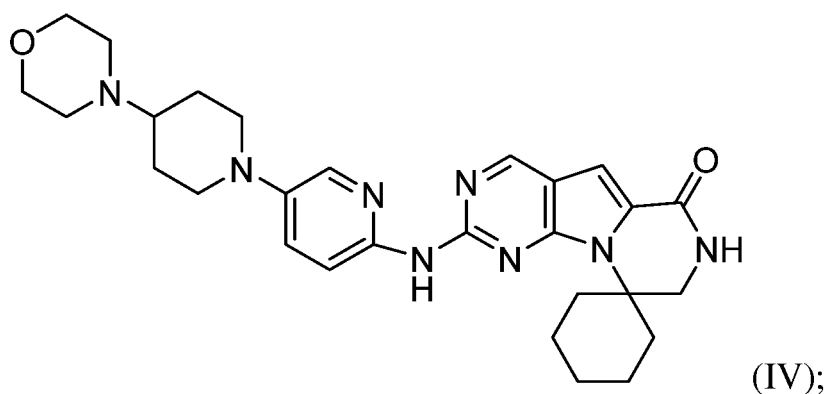
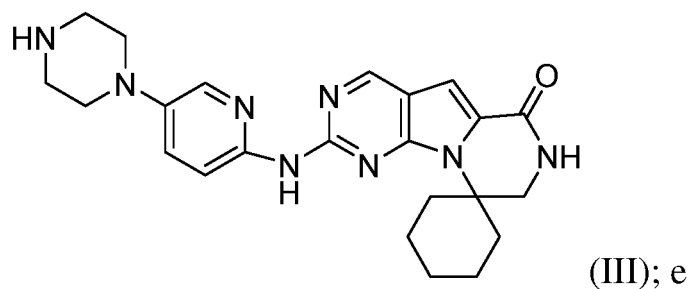
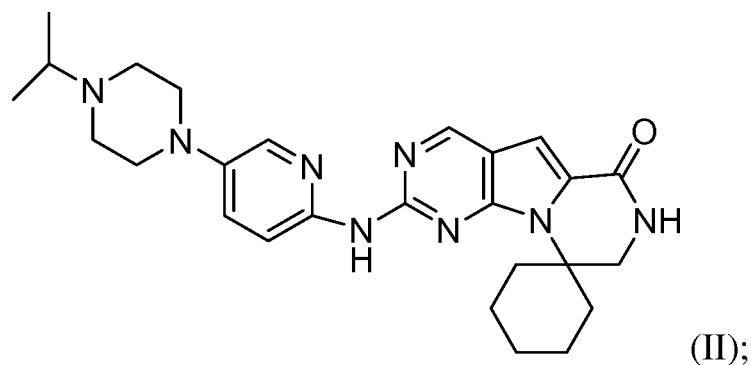
em que as células T ativadas são células T CD4+ ou células T CD8+; e

em que a porcentagem de células T ativadas em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é aumentada em cerca de 5%, 10%, 15%, ou 20%.

84. Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

85. Método de acordo com a reivindicação 84, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:





ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

86. Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quantidade eficaz adicional do inibidor imune do ponto de checagem na cessação do regime terapêutico.

87. Método para reduzir a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo:

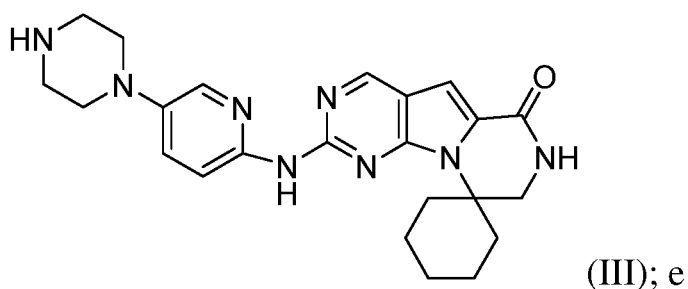
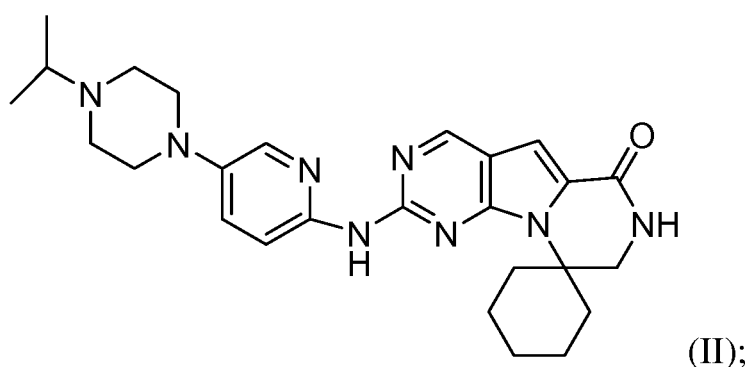
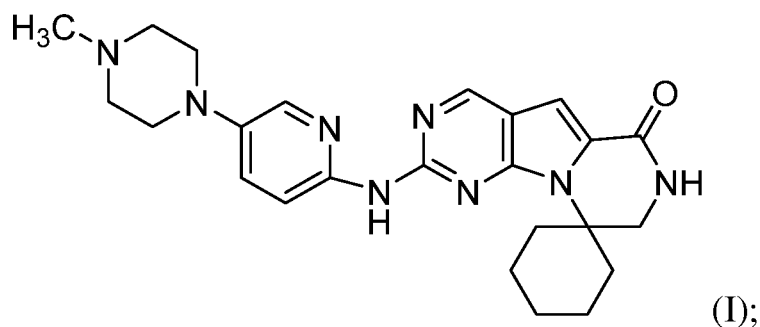
- i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente de Ciclina 4/6 (CDK4/6),
- ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

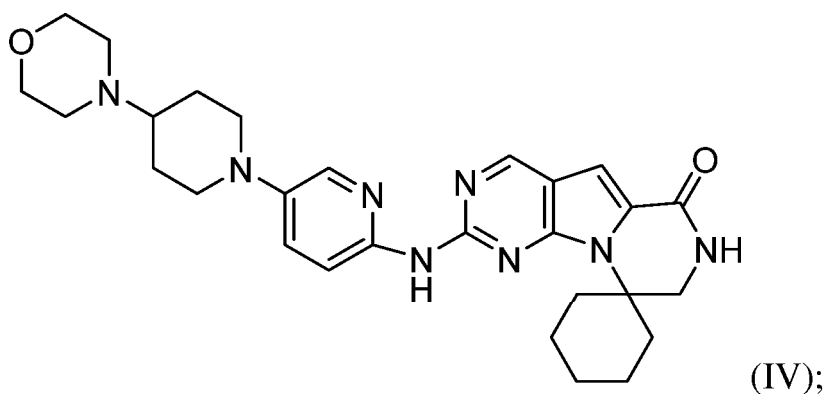
iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor imune do ponto de checagem;

em que a população de células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral é diminuída em cerca de 10%, 20%, 30%, ou 40% se comparado a uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente não recebendo o regime terapêutico.

88. Método de acordo com a reivindicação 87, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

89. Método de acordo com a reivindicação 88, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:





ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

90. Método de acordo com a reivindicação 87, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quantidade eficaz adicional do inibidor imune do ponto de checagem na cessação do regime terapêutico.

91. Método para inibir a função imunossupressora das células T reguladoras em uma população de infiltrado da célula imune intratumoral em um paciente com câncer ou um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo:

i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente de Ciclina 4/6 (CDK4/6),

ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

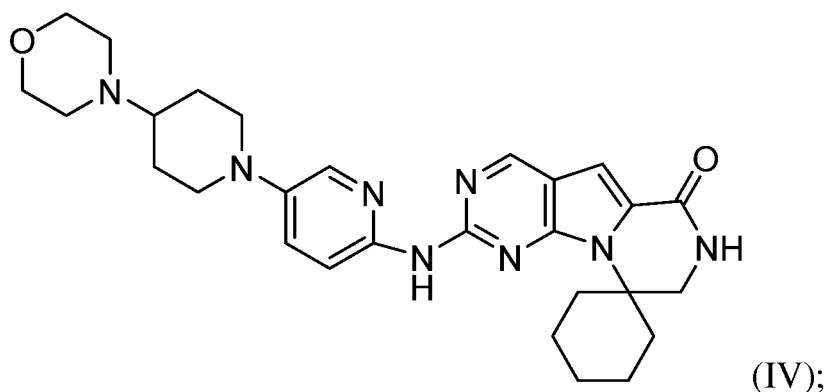
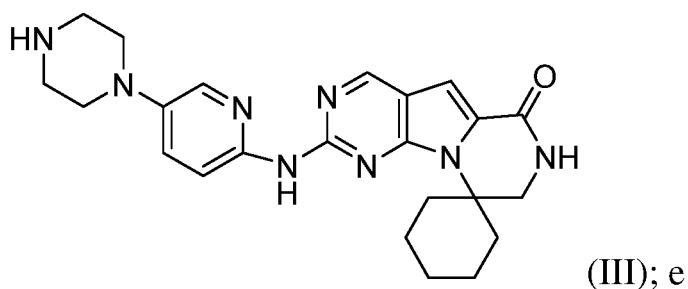
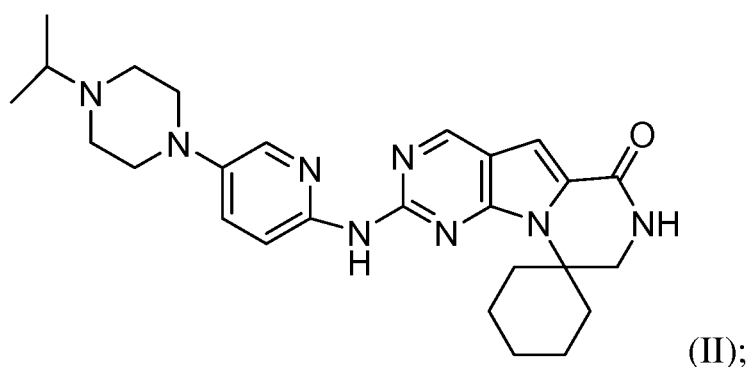
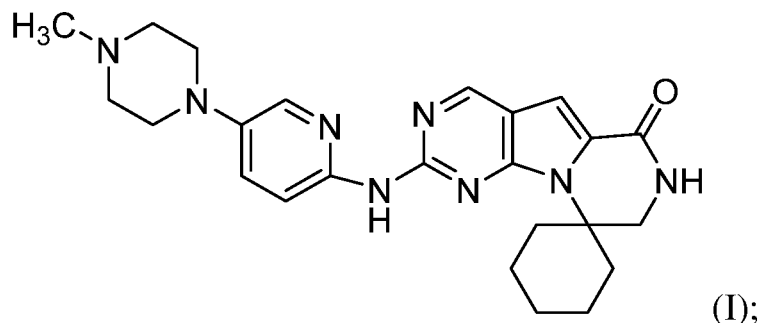
iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor imune do ponto de checagem;

em que os níveis de retinoblastoma fosforilado (Fosfo-Rb) nas células T reguladoras são diminuídos em cerca de 5%, 10%, 15%, ou 20%; e

em que a função imunossupressora diminuída das células T reguladoras leva à proliferação aumentada das células T CD8+ em cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, ou 50%.

92. Método de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

93. Método de acordo com a reivindicação 92, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:



ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

94. Método de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quantidade eficaz adicional do inibidor imune do ponto de checagem na cessação do regime

terapêutico.

95. Método para o realce de longa duração da geração das células T de memória específicas de tumor em um paciente com câncer ou um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo:

i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente de Ciclina 4/6 (CDK4/6),

ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

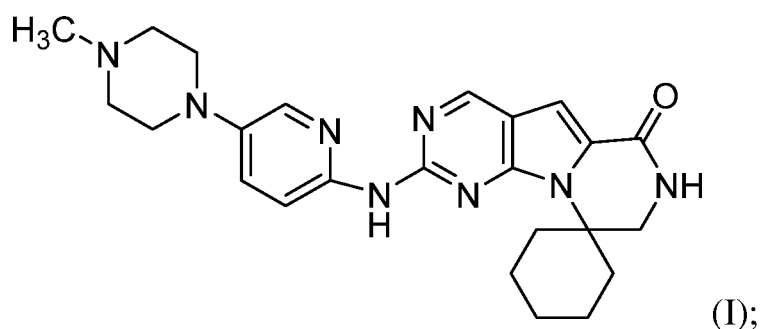
iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor imune do ponto de checagem;

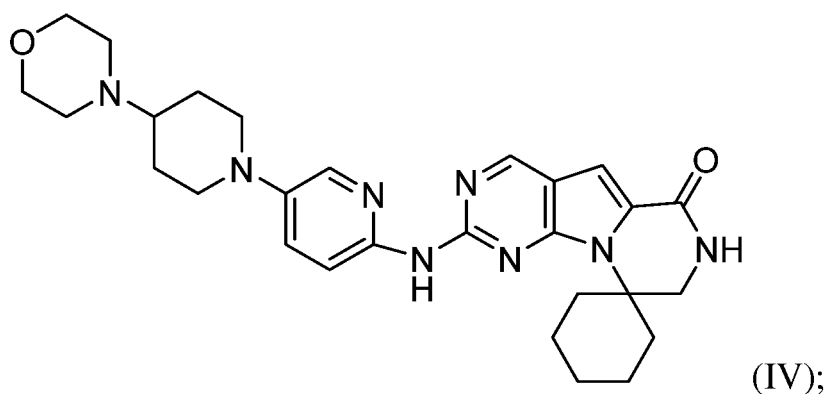
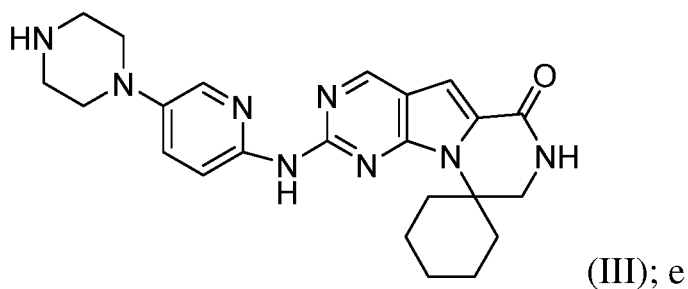
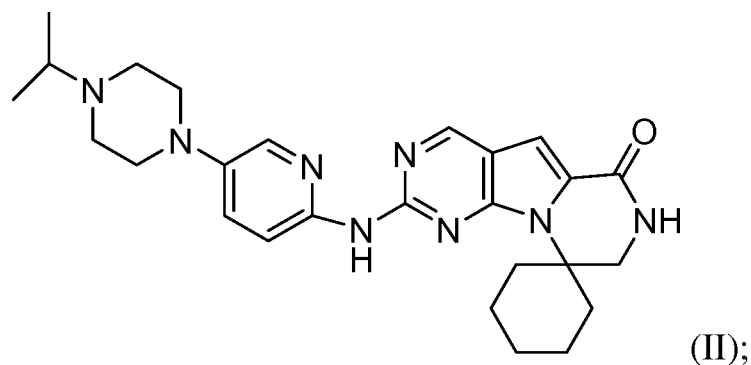
em que a porcentagem das células T de memória específicas de tumor encontradas no baço do paciente é aumentada em cerca de 0,25%, 0,5%, 0,75% ou 1%; e

em que a porcentagem das células T de memória específicas de tumor encontradas no sangue do paciente é aumentada em cerca de 0,5%, 1% ou 1,5%.

96. Método de acordo com a reivindicação 95, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

97. Método de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:





ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

98. Método de acordo com a reivindicação 95, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quantidade eficaz adicional do inibidor imune do ponto de checagem na cessação do regime terapêutico.

99. Método para proteger as células imunológicas intratumorais da quimioterapia em um paciente com câncer ou um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um regime terapêutico compreendendo:

i) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo da Cinase Dependente de Ciclina 4/6 (CDK4/6),

ii) administrar uma quantidade eficaz de um agente quimioterapêutico, e

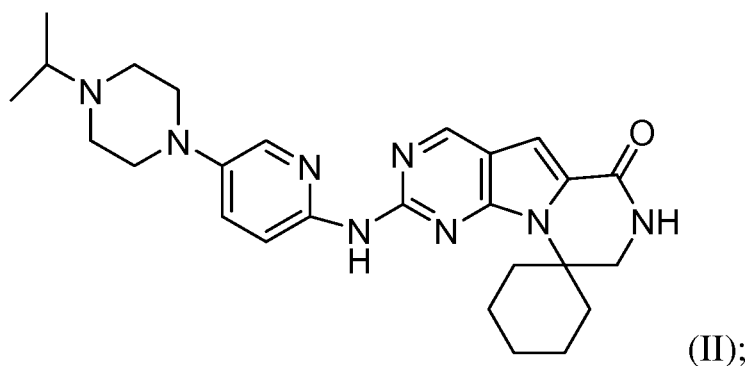
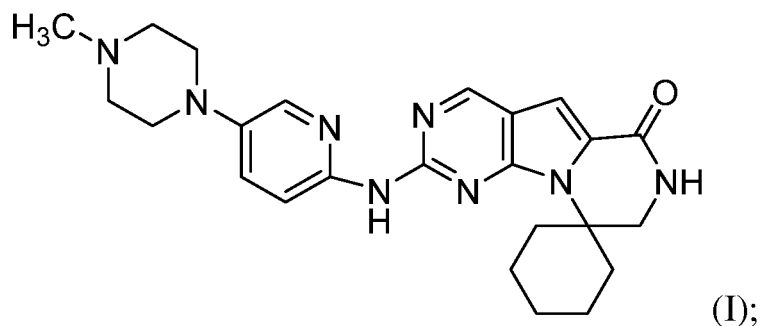
iii) administrar uma quantidade eficaz de um inibidor imune do ponto de checagem;

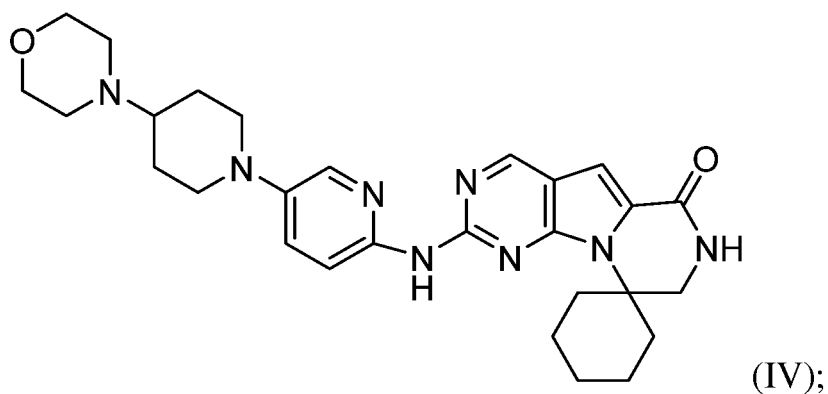
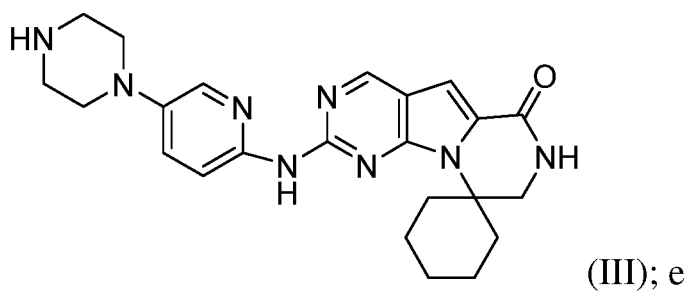
em que as células imunológicas intratumorais são células T CD8+, células T CD4+, células aniquiladoras naturais (NK), células supressoras derivadas de mielóide monocítico (mMDSCs), ou células supressoras granulocíticas derivadas de mielóide (gMDSCs); e

em que a proliferação em porcentagem das células imunológicas intratumorais é de cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, ou 30% maior do que a proliferação das células imunológicas encontradas no baço.

100. Método de acordo com a reivindicação 99, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 é um inibidor de CDK4/6 de ação rápida e meia vida curta.

101. Método de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato de que o inibidor seletivo de CDK4/6 de meia vida curta de ação rápida é selecionado do grupo consistindo em:





ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

102. Método de acordo com a reivindicação 99, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quantidade eficaz adicional do inibidor imune do ponto de checagem na cessação do regime terapêutico.

103. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 102, caracterizado pelo fato de que o paciente é um ser humano.

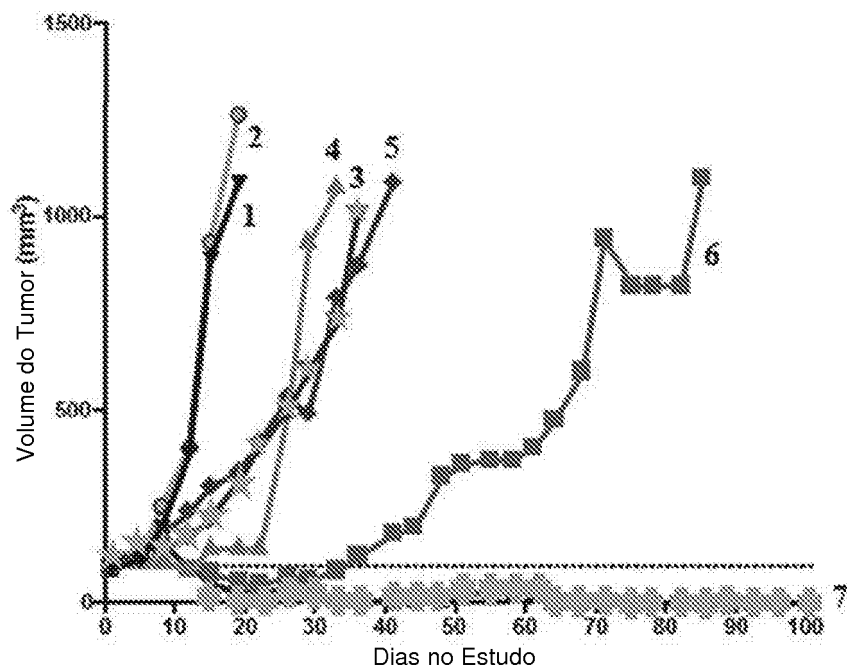


FIG. 1

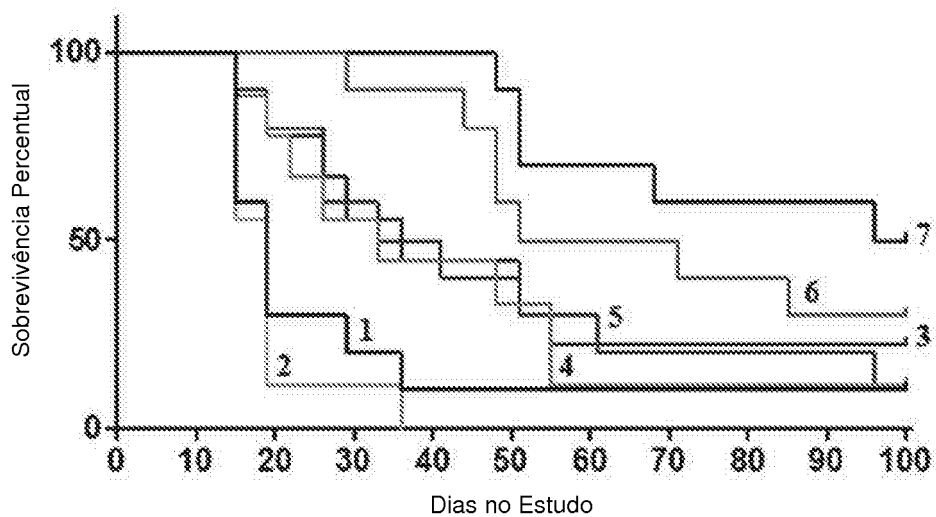


FIG. 2

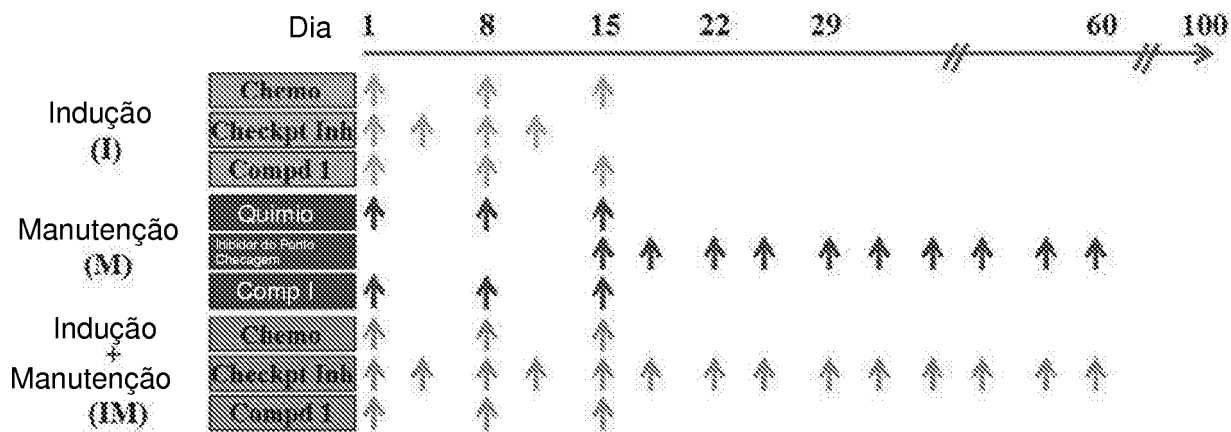


FIG. 3

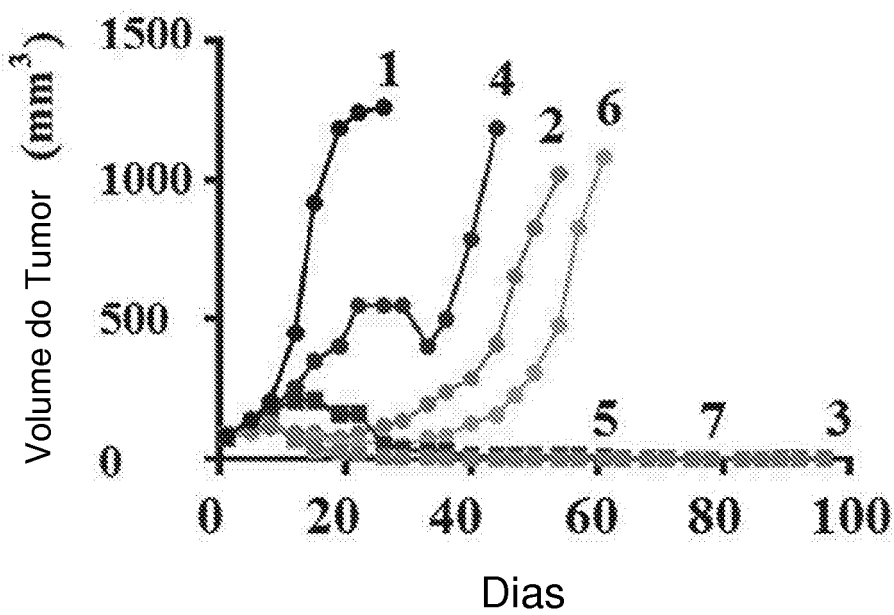


FIG. 4

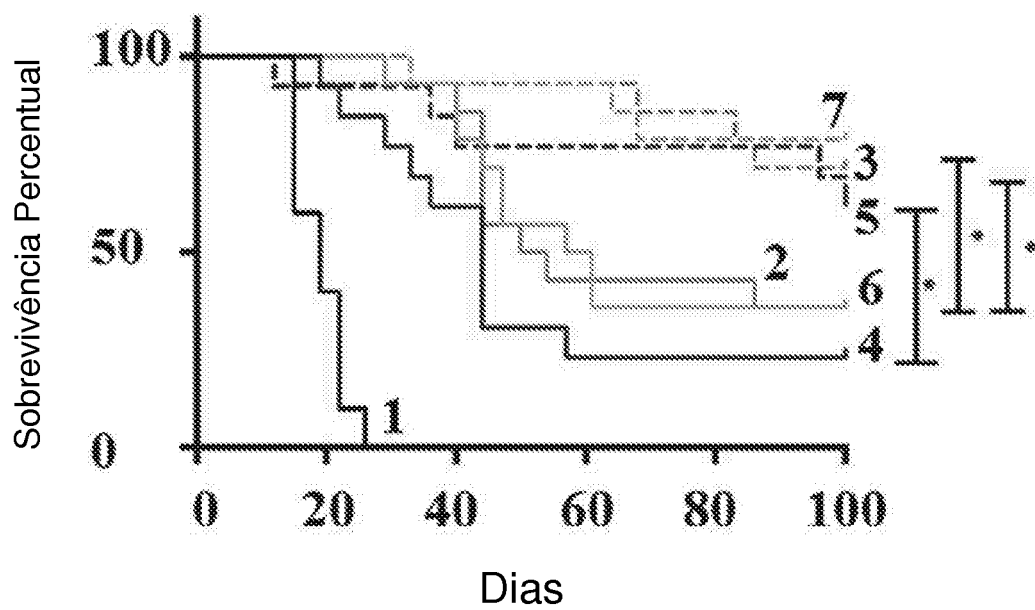


FIG. 5

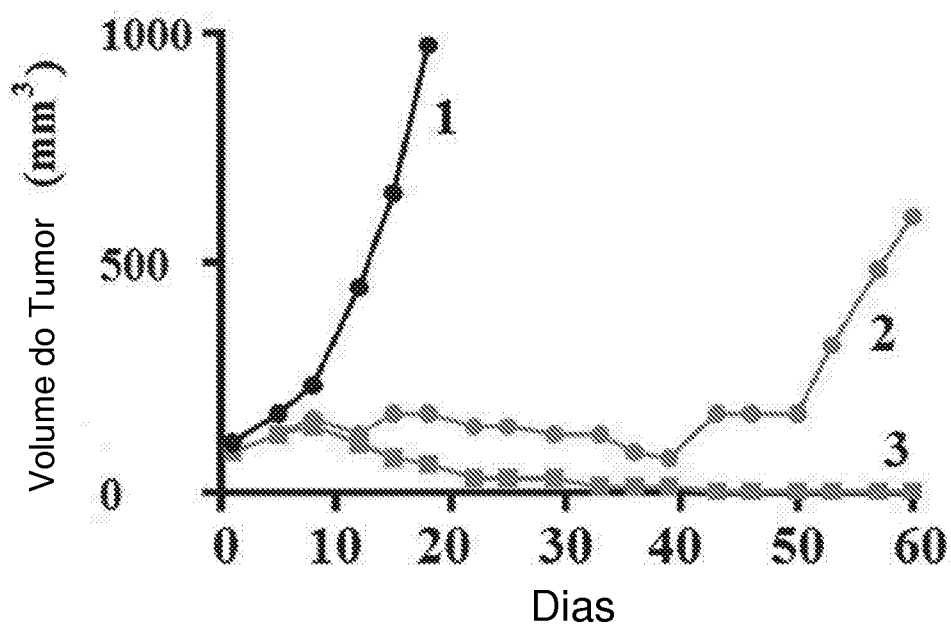


FIG. 6

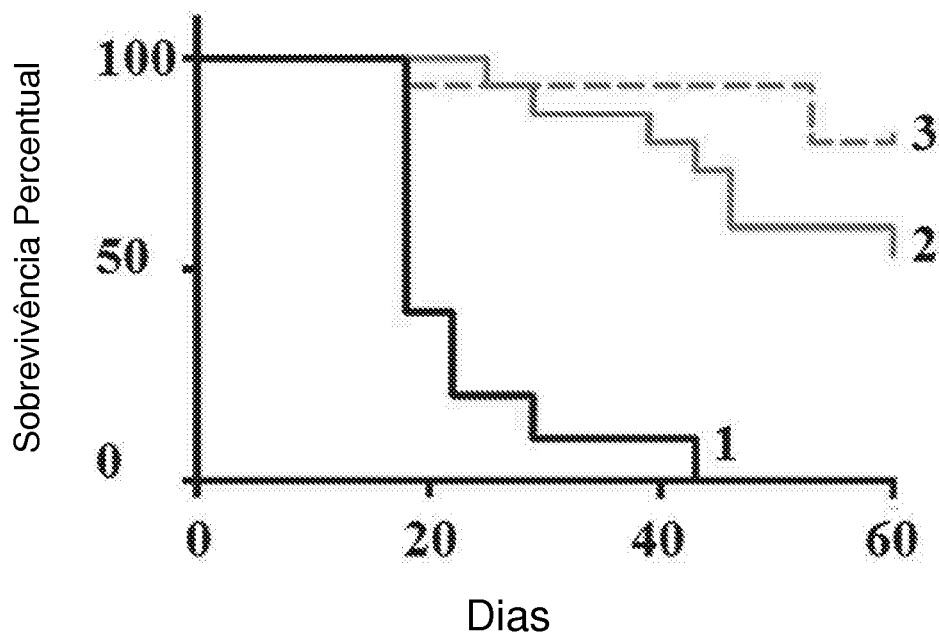


FIG. 7

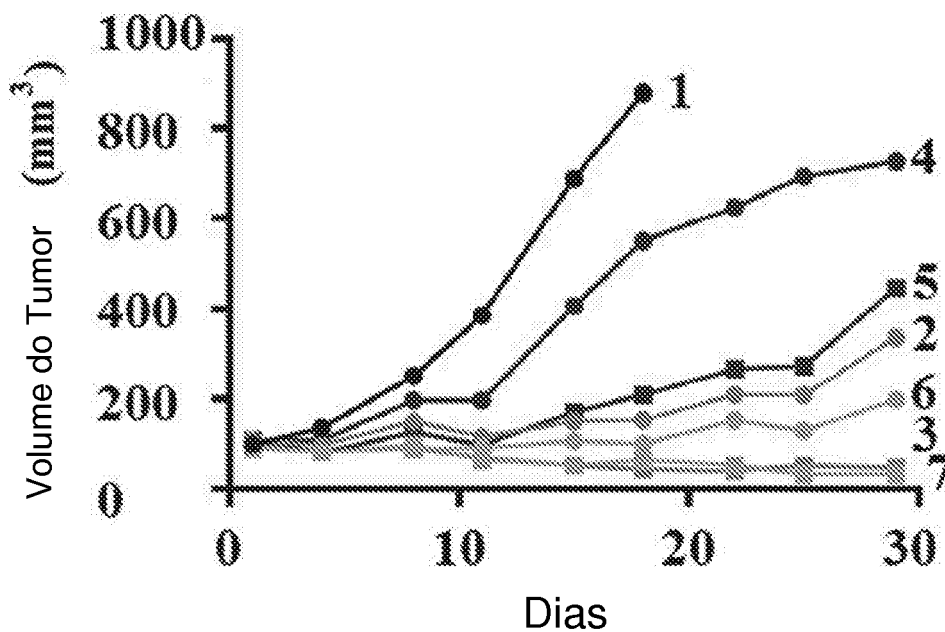


FIG. 8

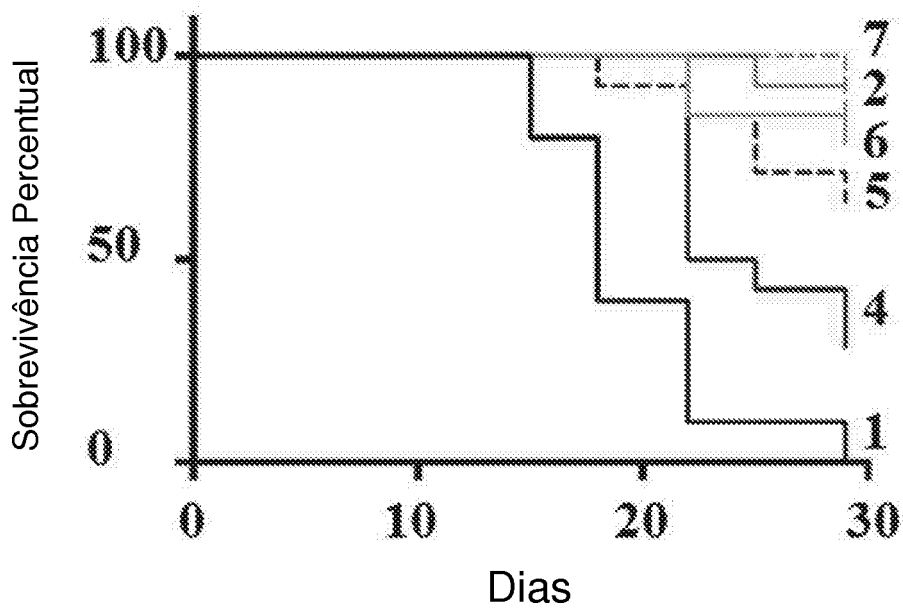


FIG. 9

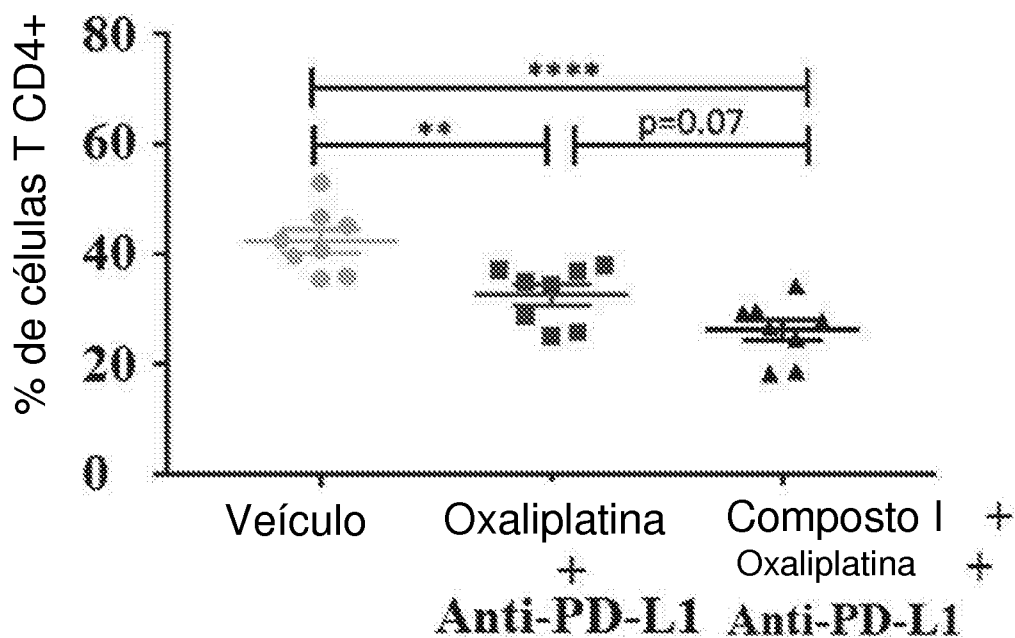


FIG. 10

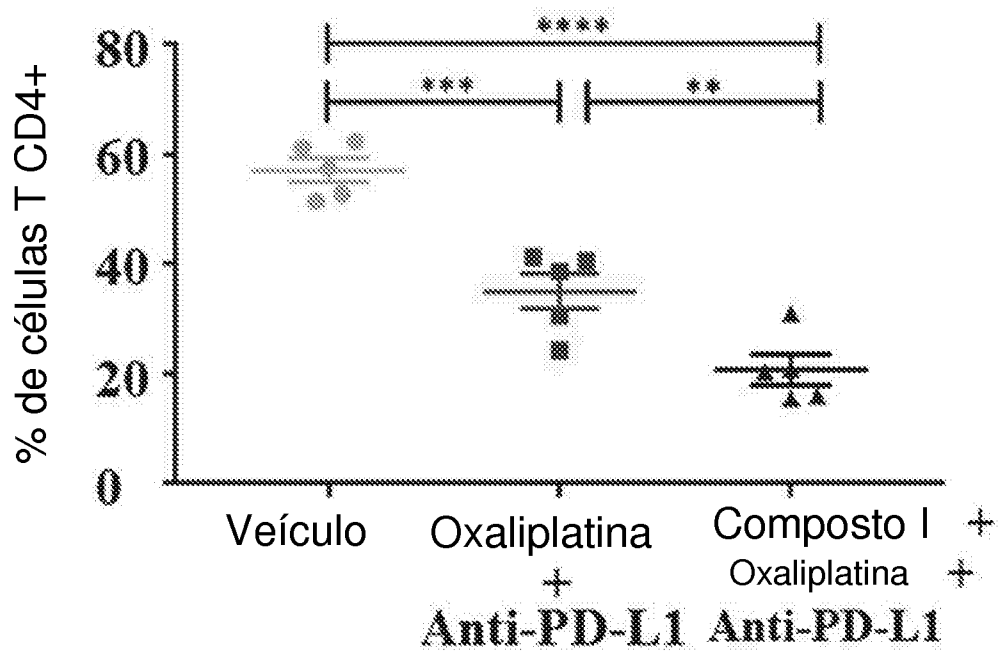


FIG. 11

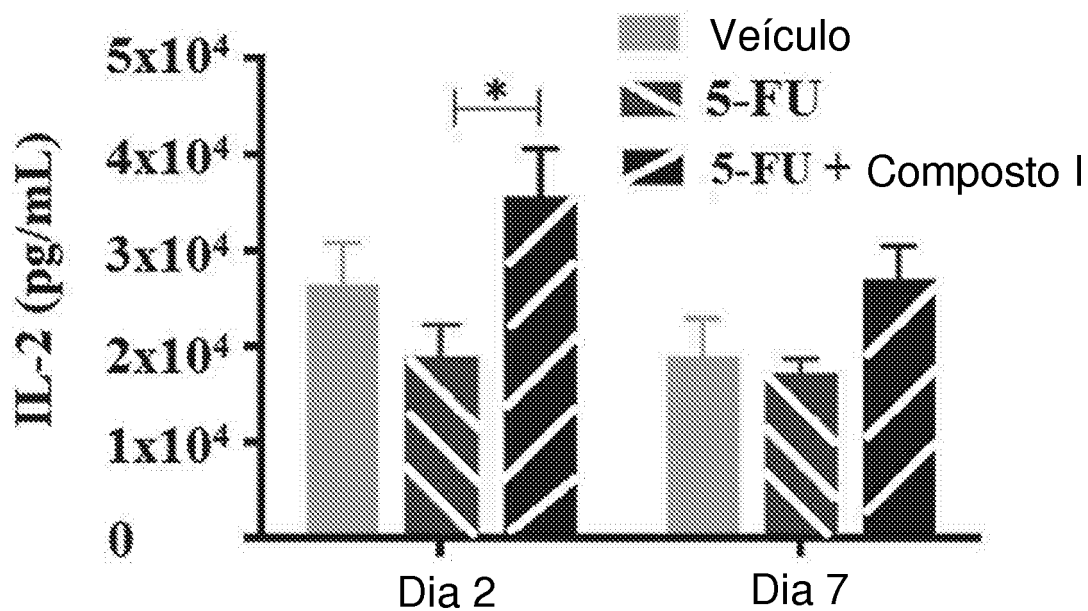


FIG. 12

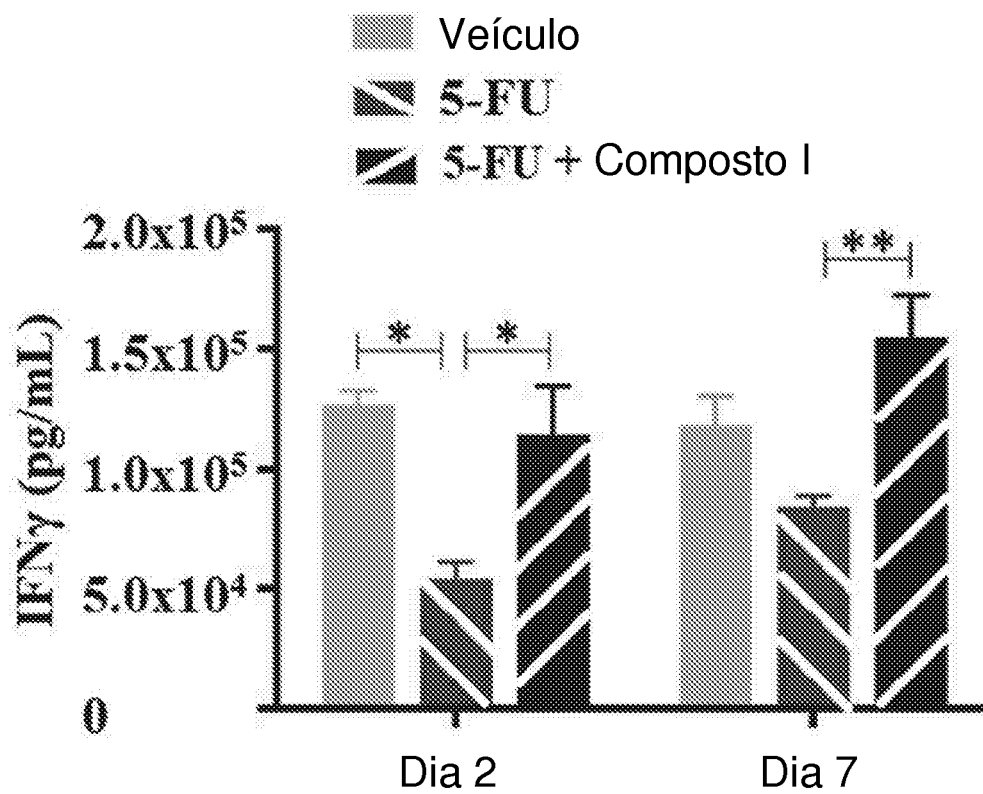


FIG. 13

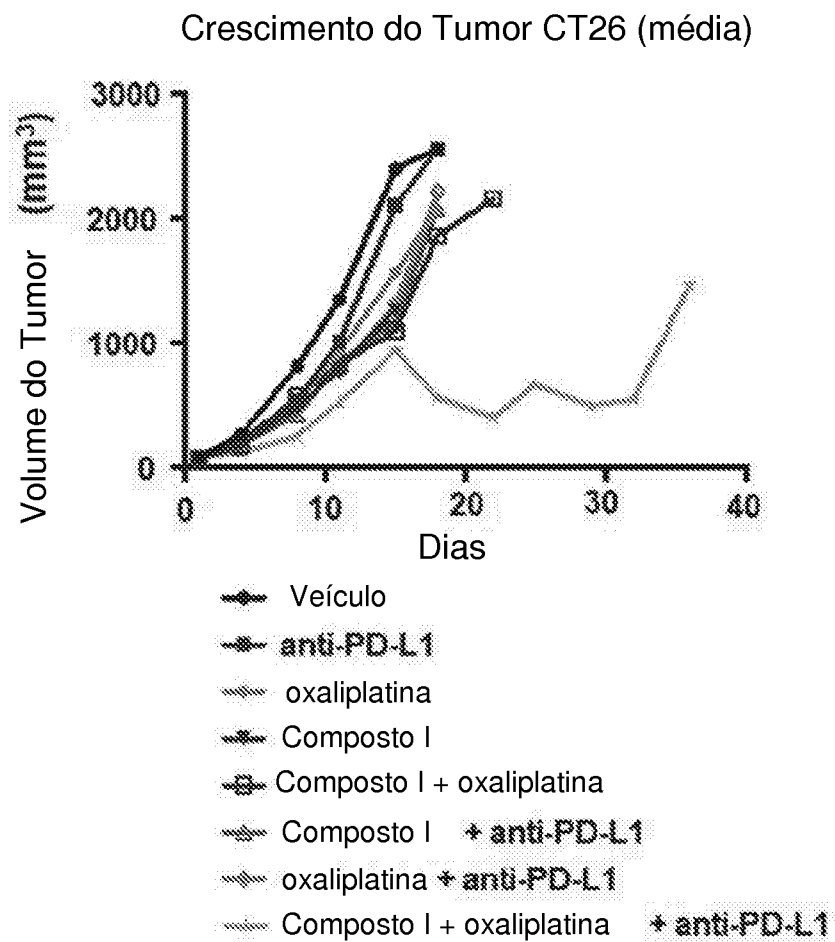


FIG. 14

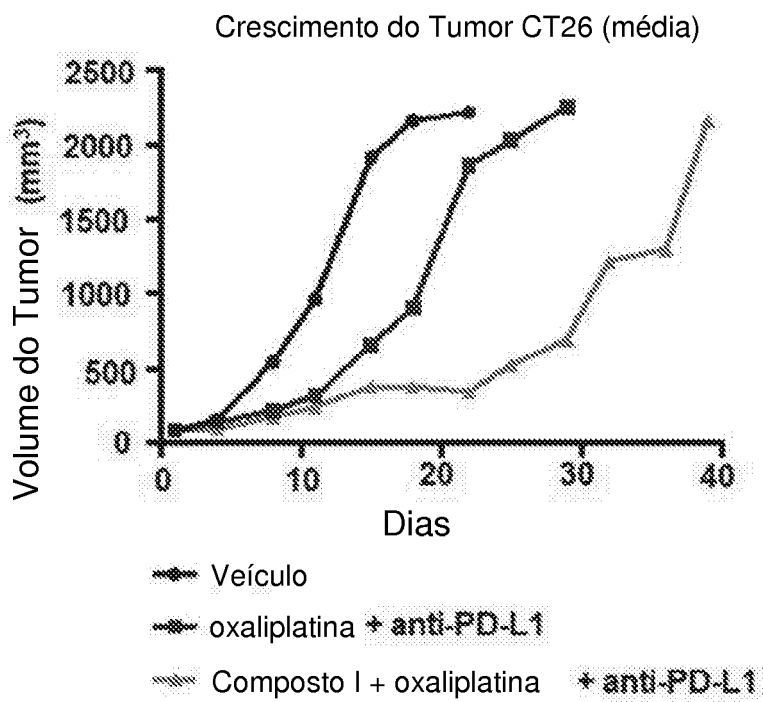


FIG. 15

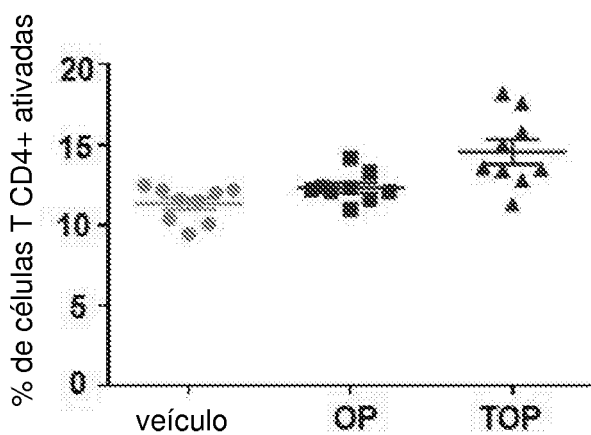


FIG. 16

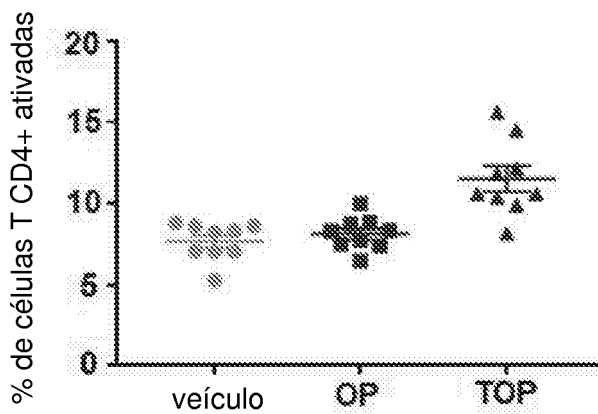


FIG. 17

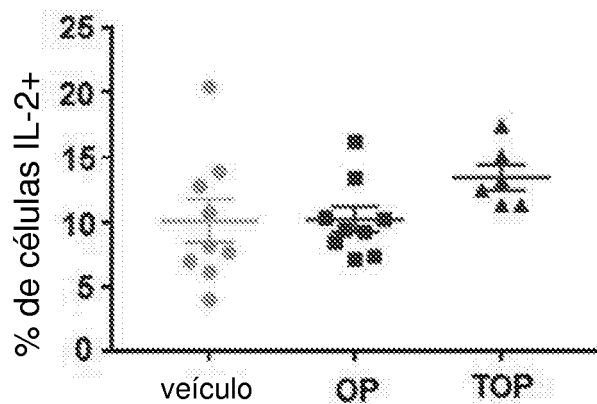


FIG. 18

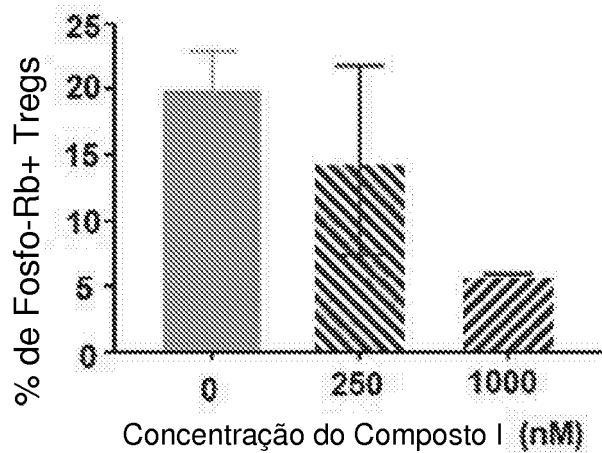


FIG. 19

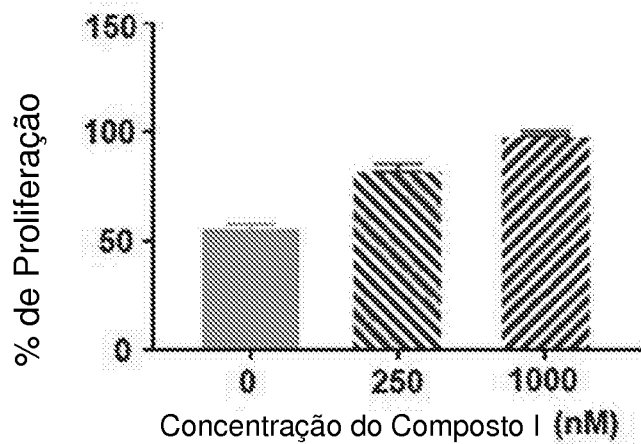


FIG. 20

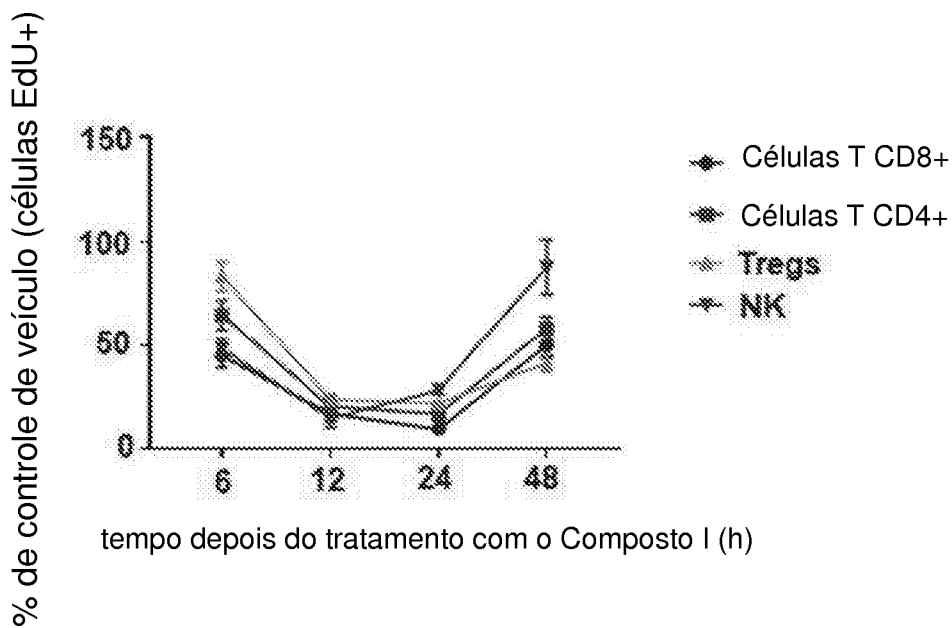


FIG. 21

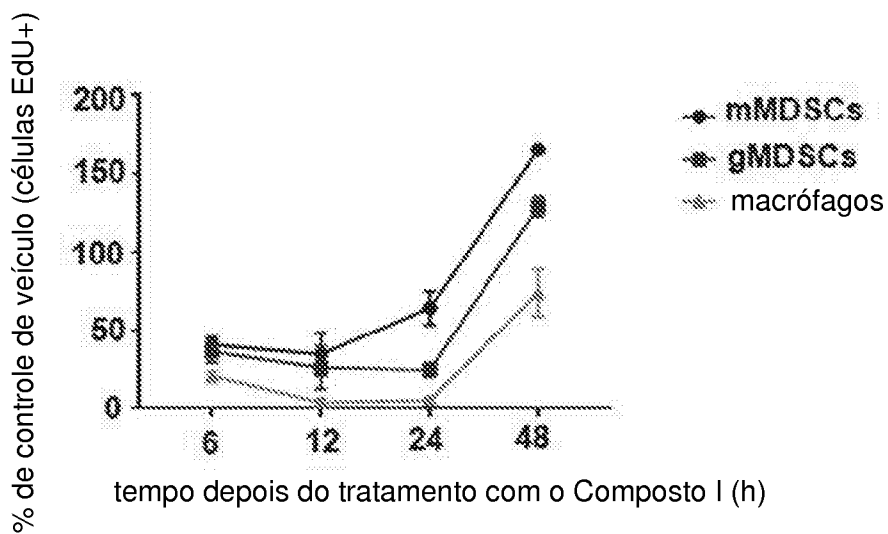


FIG. 22

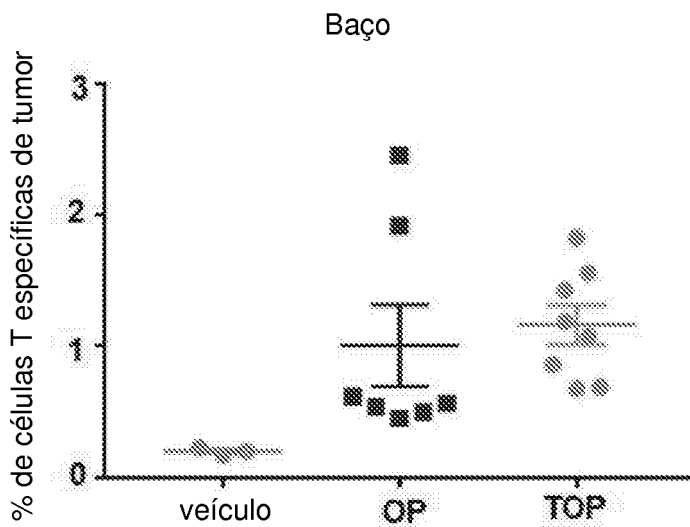


FIG. 23

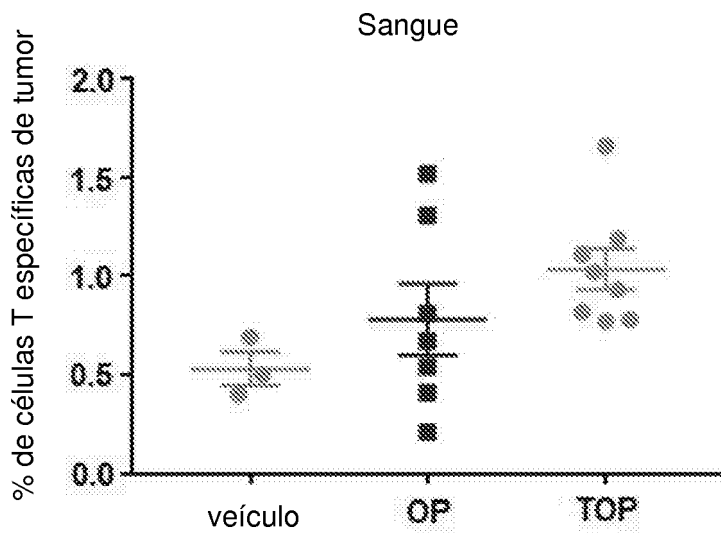


FIG. 24

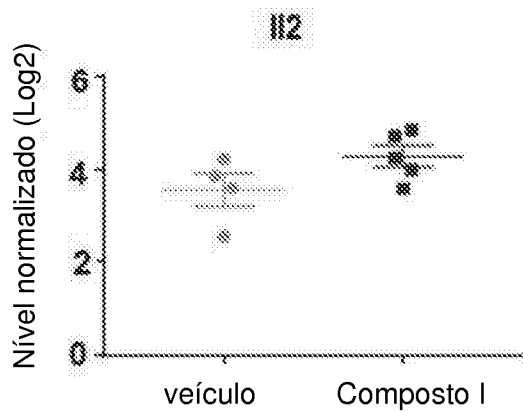


FIG. 25

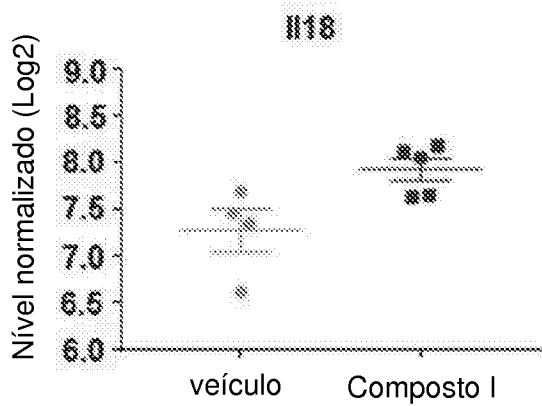


FIG. 26

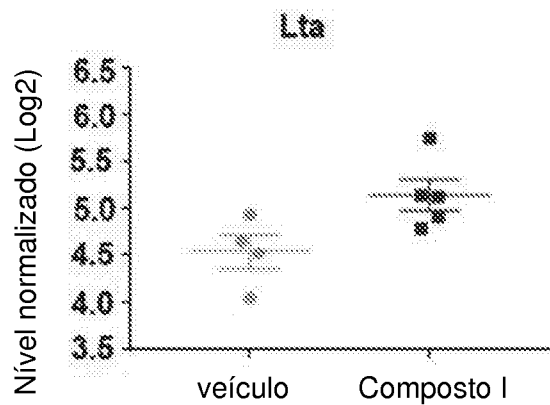


FIG. 27

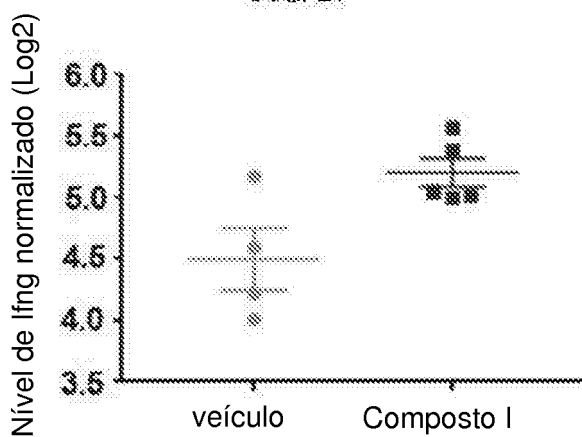


FIG. 28

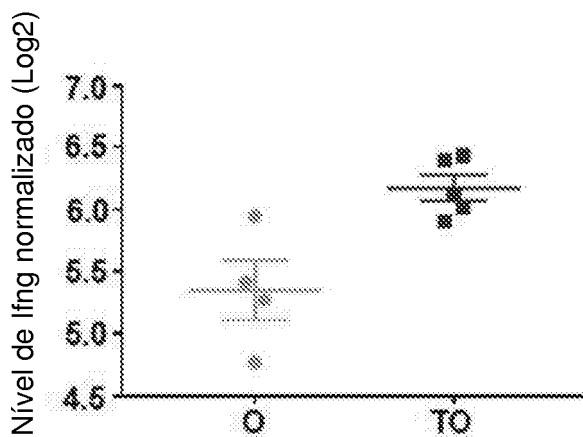


FIG. 29

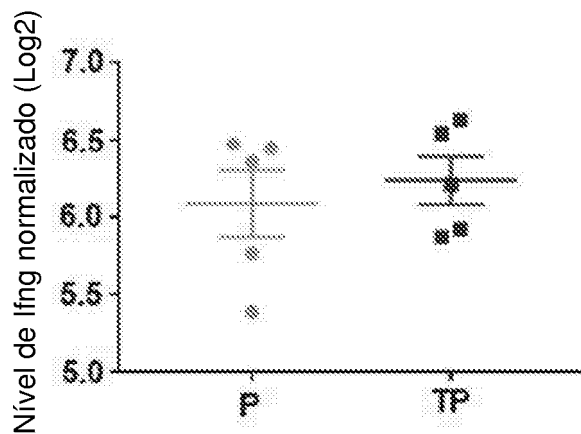


FIG. 30

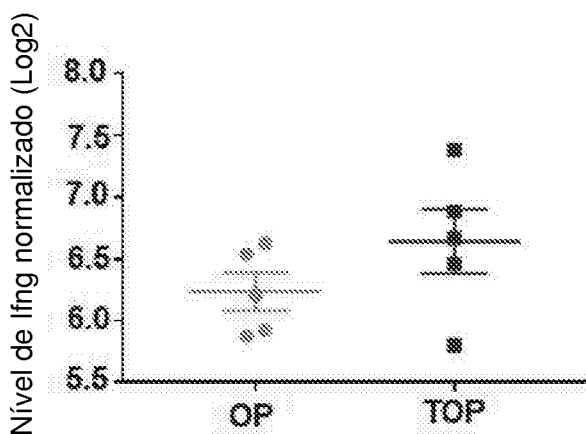


FIG. 31

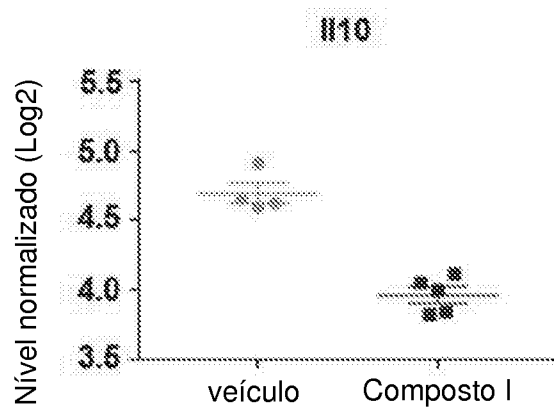


FIG. 35

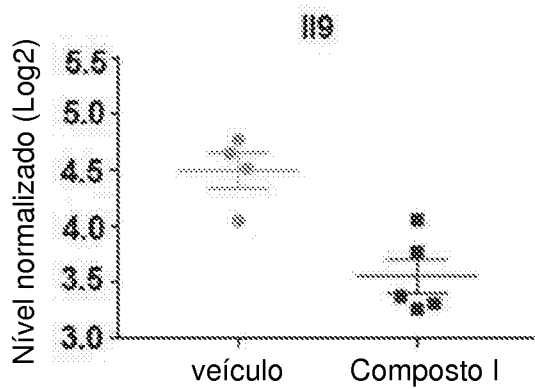


FIG. 36

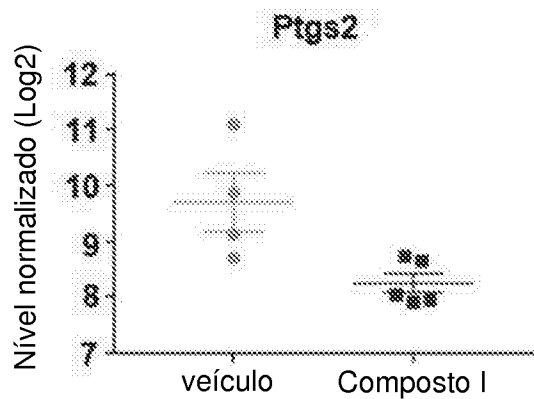


FIG. 37

Crescimento do Tumor MC38 (média)

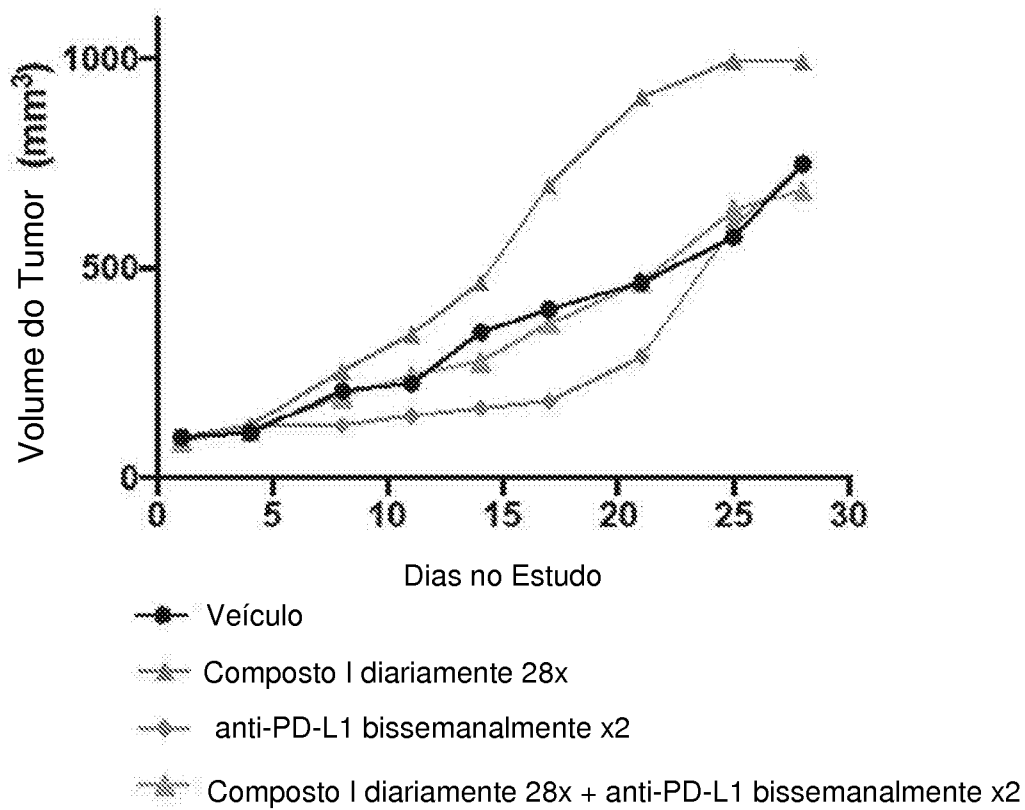


FIG. 38

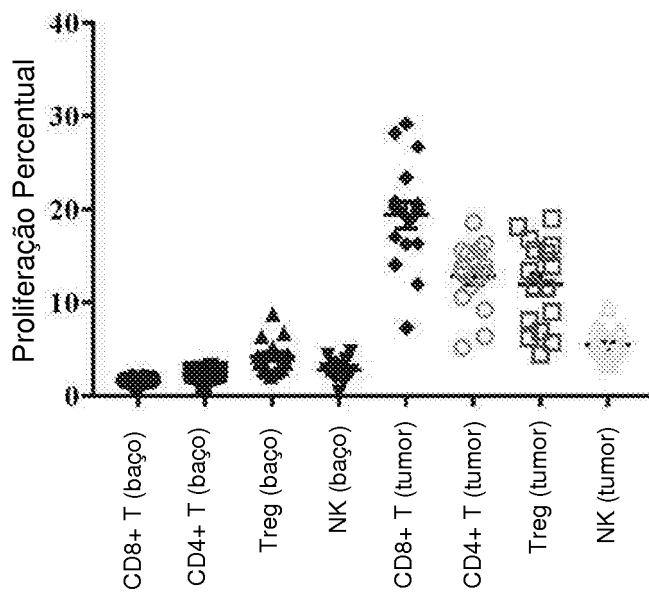


FIG. 39

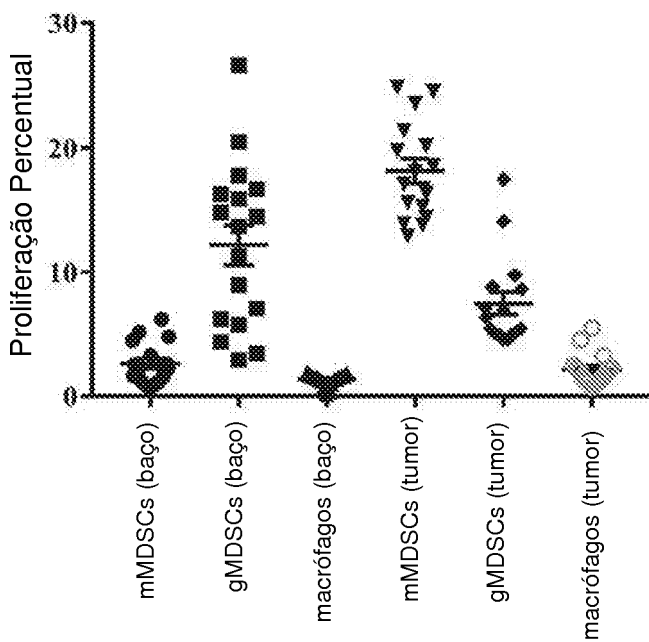


FIG. 40

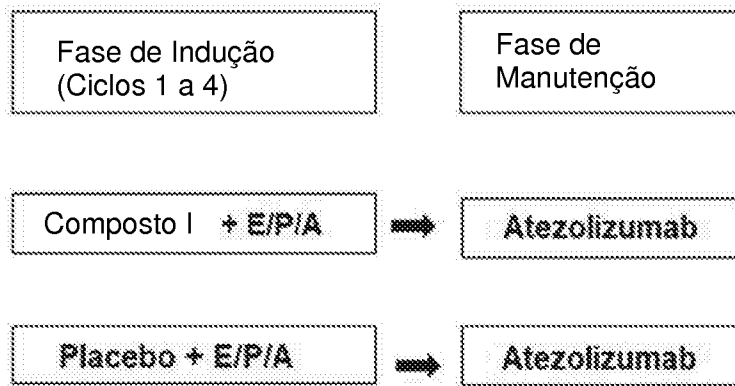


FIG. 41

RESUMO

MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE TENDO CÂNCER, PARA AUMENTAR UMA POPULAÇÃO DA CÉLULA EFETORA IMUNE PRÓ-INFLAMATÓRIA, PARA AUMENTAR O NÍVEL DE ATIVAÇÃO DE CÉLULA T, PARA REDUZIR A POPULAÇÃO DE CÉLULAS T REGULADORAS, PARA INIBIR A FUNÇÃO IMUNOSSUPRESSORA DAS CÉLULAS T REGULADORAS, PARA O REALCE DE LONGA DURAÇÃO DA GERAÇÃO DAS CÉLULAS T DE MEMÓRIA ESPECÍFICAS DE TUMOR E PARA PROTEGER AS CÉLULAS IMUNOLÓGICAS INTRATUMORAIS DA QUIMIOTERAPIA

A adição de um inibidor seletivo de meia vida curta de ação rápida de CDK 4/6 em um regime de dosagem muito específico para a combinação de quimioterapia com um inibidor do ponto de checagem provê resultados superiores no tratamento de um tumor ou câncer. A verificação inesperada é que a administração pulsátil curta especificamente cronometrada de um inibidor seletivo de meia vida curta de ação rápida de CDK 4/6 durante a administração da porção de quimioterapia da terapia de combinação tripla tem um efeito profundo sobre as células imunológicas no microambiente cancerígeno.