

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 032**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2019** **PCT/US2019/051984**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2020** **WO20061349**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2019** **E 19780486 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3857230**

54 Título: **Métodos de diagnóstico para el cáncer de mama triple negativo**

30 Prioridad:

21.09.2018 US 201862734677 P
23.04.2019 US 201962837507 P
15.05.2019 US 201962848163 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2023

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

MOLINERO, LUCIANA LORENA;
CHUI, STEPHEN y
FUNKE, ROEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 955 032 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos de diagnóstico para el cáncer de mama triple negativo

5 **Listado de secuencias**

El Listado de secuencias presentado electrónicamente en formato ASCII se creó el 19 de septiembre de 2019, se denomina 51177-023WO4_Sequence_Listing_9.19.19_ST25 y tiene un tamaño de 23.454 bytes.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento del cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico, mediante la administración del antagonista de unión al eje PD-1 atezolizumab y el taxano nab-paclitaxel a pacientes que se han identificado como que probablemente respondan en función de la presencia y/o expresión del biomarcador PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores.

Antecedentes de la invención

El cáncer sigue siendo una de las amenazas más letales para la salud humana. Los cánceres, o tumores malignos, hacen metástasis y crecen rápidamente de manera descontrolada, haciendo que su detección y tratamiento a tiempo sean extremadamente difíciles. En los Estados Unidos, el cáncer afecta a aproximadamente 1,3 millones de nuevos pacientes cada año y es la segunda principal causa de muerte después de la cardiopatía, representando aproximadamente 1 de cada 4 muertes. Los tumores sólidos son responsables de la mayoría de esas muertes. El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres. Aproximadamente el 10-15 % de los cánceres de mama son triple negativos para la expresión de estrógeno, progesterona y receptores HER2, también denominado cáncer de mama triple negativo (TNBC). El TNBC suele ser más agresivo que el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno y el cáncer de mama positivo para HER2, y puede ser difícil de tratar.

El ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es una proteína que se ha relacionado con la supresión de las respuestas del sistema inmunitario durante el cáncer, infecciones crónicas, la gestación, aloinjertos de tejido y enfermedades autoinmunitarias. PD-L1 regula la respuesta inmunitaria al unirse a un receptor inhibitor, conocido como muerte programada 1 (PD-1), que se expresa en la superficie de los linfocitos T, linfocitos B y monocitos. PD-L1 regula negativamente la función de los linfocitos T también a través de la interacción con otro receptor, B7-1. La formación de los complejos PD-L1/PD-1 y PD-L1/B7-1 regula negativamente la señalización del receptor de linfocitos T, dando como resultado la posterior disminución de la activación de los linfocitos T y la supresión de la actividad inmunitaria antitumoral.

A pesar del avance significativo en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico)), todavía se están buscando terapias y métodos de diagnóstico mejorados.

El documento US 2015/0071910 desvela biomarcadores para la selección y el pronóstico de pacientes con cáncer y métodos de uso de antagonistas de la vía PD-1/PD-L1.

El documento EP 3309174 desvela anticuerpos contra PD-L1 y métodos de uso de los mismos.

El documento WO 2017/004092 desvela métodos para el tratamiento del cáncer de mama en un sujeto, particularmente métodos para el tratamiento del TNBC metastásico con una combinación de etinostat y un anticuerpo anti-PD-L1 tal como atezolizumab.

El documento WO 2016/205320 desvela métodos para tratar el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y para potenciar la función inmunitaria en un individuo que tiene el mismo, comprendiendo los métodos administrar un antagonista de unión al eje PD-1 y un taxano.

El documento WO 2018/064299 desvela una terapia de combinación que comprende un inhibidor de MEK, un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y un taxano para el tratamiento de un cáncer tal como el TNBC.

Voutsadakis, I.A., 2016. *Immune blockade inhibition in breast cancer. Anticancer research*, 36(11), págs.5607-5622, revisa datos sobre la expresión de moléculas de puntos de control en células de cáncer de mama y presenta datos sobre ensayos clínicos de inhibidores de puntos de control inmunitarios en el cáncer de mama.

Park, J.H., Ahn, J.H. y Kim, S.B., 2018. *How shall we treat early triple-negative breast cancer (TNBC): from the current standard to upcoming immuno-molecular strategies. ESMO open*, 3, p.e000357, analiza las opciones de tratamiento del TNBC.

El comunicado de prensa de F. Hoffmann-La Roche Ltd "Phase III IMpassion130 study showed Roche's Tecentriq plus Abraxane significantly reduced the risk of disease worsening or death in people with metastatic triple negative breast

cancer" del 2 de julio de 2018 describe el tratamiento del TNBC con un anticuerpo anti-PD-L1/anti-PD1 y un taxano.

Sumario de la invención

- 5 En lo sucesivo, las referencias a "métodos de tratamiento de un paciente" y similares han de interpretarse como referencias a una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en dicho método de tratamiento de un paciente.

10 La presente invención se refiere a, entre otros, métodos para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que incluye el antagonista de unión al eje PD-1 atezolizumab y el taxano nab-paclitaxel; métodos de selección de una terapia para un paciente que padece TNBC localmente avanzado o metastásico; métodos de tratamiento de un paciente que padece TNBC localmente avanzado o metastásico; y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de un paciente que padece TNBC localmente avanzado o metastásico.

15 En un aspecto, la invención presenta un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) atezolizumab y (ii) nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

20 En otro aspecto, la invención presenta un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) atezolizumab y (ii) nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

30 En otro aspecto, la invención presenta un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) atezolizumab y (ii) nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

40 En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC; y (b) administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) atezolizumab y (ii) un nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

45 En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado o metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

50 En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden (i) aproximadamente el 5 % o más de la muestra tumoral o (ii) aproximadamente el 10 % o más de la muestra tumoral.

55 En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el paciente no ha recibido quimioterapia anterior o terapia sistémica dirigida para el TNBC inoperable localmente avanzado o metastásico.

60 En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el TNBC localmente avanzado es irresecable.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la muestra tumoral es una muestra tumoral fijada en formol e incluida en parafina (FFIP), una muestra tumoral de archivo, una muestra tumoral en fresco o una muestra tumoral congelada.

65 En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el nivel de expresión de PD-L1 es un nivel de expresión de proteína. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se determina usando

inmunohistoquímica (IHQ), inmunofluorescencia, citometría de flujo o transferencia Western. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se determina usando IHQ. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se detecta usando un anticuerpo anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es SP142.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia sin progresión.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia global.

Ha de entenderse que una, algunas, o todas las propiedades de las diferentes realizaciones descritas en el presente documento pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente invención. Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes para un experto en la materia. Estas y otras realizaciones de la invención se describen adicionalmente mediante la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

I. Introducción

La presente invención proporciona composiciones y métodos de diagnóstico y terapéuticos para el cáncer de mama triple negativo (TNBC) localmente avanzado o metastásico en pacientes que no han sido tratados anteriormente para su cáncer. Relevante para la invención, pero no definitivo, es el descubrimiento de que la determinación de la presencia y/o el nivel o niveles de expresión de biomarcadores, por ejemplo, PD-L1, CD8 y/o linfocitos infiltrantes de tumores estromáticos (sTIL), en muestras obtenidas de un paciente (por ejemplo, una muestra tumoral) es útil para diagnosticar a un paciente que padece cáncer, para determinar la probabilidad de que un paciente que tiene cáncer responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que incluye un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), para optimizar la eficacia terapéutica de una terapia contra el cáncer que incluye un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), para la selección de pacientes para una terapia contra el cáncer que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y/o el tratamiento de un paciente que padece cáncer con una terapia contra el cáncer que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). Por ejemplo, el paciente puede ser positivo para PD-L1. La probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer puede determinarse en términos de supervivencia sin progresión y/o en términos de supervivencia global.

II. Definiciones

Antes de describir la invención en detalle, ha de entenderse que la presente invención no se limita a composiciones o sistemas biológicos particulares, que pueden, por supuesto, variar. También ha de entenderse que la terminología utilizada en el presente documento es únicamente con el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante.

Como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/uno", "una", y "el" o "la", incluyen las referencias en plural a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una molécula" incluye opcionalmente una combinación de dos o más de dichas moléculas, y similares.

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, se refiere al intervalo de error habitual para el valor correspondiente, fácilmente conocido por los expertos en este campo técnico. La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro en sí mismo.

Se entiende que los aspectos y realizaciones de la invención descritos en el presente documento incluyen "que comprende", "que consiste", y "que consiste esencialmente en" aspectos y realizaciones.

Las expresiones "ligando de muerte programada 1" y "PD-L1" se refieren en el presente documento a un polipéptido PD-L1 de secuencia nativa, variantes del polipéptido y fragmentos de un polipéptido de secuencia nativa y variantes del polipéptido (que se definen adicionalmente en el presente documento). El polipéptido PD-L1 descrito en el presente documento puede ser el que se aísla de una diversidad de fuentes, tal como de tipos de tejidos humanos o de otra fuente, o se prepara mediante métodos recombinantes o de síntesis.

Un "polipéptido PD-L1 de secuencia nativa" comprende un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos

que el correspondiente polipéptido PD-L1 derivado de la naturaleza.

Una "variante del polipéptido PD-L1", o variaciones de la misma, significa un polipéptido PD-L1, generalmente un polipéptido PD-L1 activo, como se define en el presente documento, que tiene al menos aproximadamente el 80 % de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de las secuencias polipeptídicas de PD-L1 de secuencia nativa que se desvelan en el presente documento. Dichas variantes del polipéptido PD-L1 incluyen, por ejemplo, polipéptidos PD-L1 en donde se añade o suprime uno o más restos de aminoácidos, en el extremo N o C de una secuencia de aminoácidos nativa. Habitualmente, una variante de polipéptido PD-L1 tendrá al menos aproximadamente el 80 % de identidad de secuencia de aminoácidos, como alternativa al menos aproximadamente el 81 %, el 82 %, el 83 %, el 84 %, el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos, con una secuencia de polipéptido PD-L1 de secuencia nativa como se desvela en el presente documento. Habitualmente, los polipéptidos variantes de PD-L1 tienen al menos aproximadamente 10 aminoácidos de longitud, como alternativa al menos aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288 o 289 aminoácidos de longitud, o más. Opcionalmente, los polipéptidos variantes de PD-L1 no tendrán más de una sustitución de aminoácido conservadora en comparación con una secuencia de polipéptido PD-L1 nativa, como alternativa, no más de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos conservadoras en comparación con una secuencia de polipéptido PD-L1 nativa.

El término "CD8" o la expresión "grupo de diferenciación 8" se refiere a una glucoproteína transmembrana que sirve como correceptor para el receptor de linfocitos T (TCR), y se refiere a cualquier CD8 nativo de cualquier origen vertebrado, incluyendo mamíferos, tales como primates (por ejemplo, seres humanos) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas), a menos que se indique otra cosa. El término abarca CD8 sin procesar "de longitud completa", así como cualquier forma de CD8 que sea el resultado de su procesamiento en la célula. Existen dos isoformas de CD8, CD8A y CD8B, cada una de las cuales está codificada por un gen diferente. Como se usa en el presente documento, CD8 abarca CD8A y CD8B. El CD8 puede ser CD8 humano.

El término "CD8A", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier CD8A nativo de cualquier origen vertebrado, incluyendo mamíferos, tales como primates (por ejemplo, seres humanos) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas), a menos que se indique otra cosa. CD8A también se conoce como CD8 alfa. El término abarca CD8A sin procesar "de longitud completa", así como cualquier forma de CD8A que sea el resultado de su procesamiento en la célula. El término también abarca variantes de origen natural de CD8A, por ejemplo, variantes de corte y empalme o variantes alélicas. La secuencia de aminoácidos de un CD8A humano de ejemplo puede encontrarse con el número de registro de UniProtKB P01732.

El término "CD8B", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier CD8B nativo de cualquier origen vertebrado, incluyendo mamíferos, tales como primates (por ejemplo, seres humanos) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas), a menos que se indique otra cosa. CD8B también se conoce como CD8 beta. El término abarca CD8B sin procesar "de longitud completa", así como cualquier forma de CD8B que sea el resultado de su procesamiento en la célula. El término también abarca variantes de origen natural de CD8B, por ejemplo, variantes de corte y empalme o variantes alélicas. La secuencia de aminoácidos de un CD8B humano de ejemplo puede encontrarse con el número de registro de UniProtKB P10966.

"Polinucleótido", o "ácido nucleico", como se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud e incluyen ADN y ARN. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, nucleótidos o bases modificados y/o sus análogos o cualquier sustrato que pueda incorporarse en un polímero mediante ADN o ARN polimerasa o mediante una reacción de síntesis. Por lo tanto, por ejemplo, los polinucleótidos como se definen en el presente documento incluyen, sin limitación, ADN mono y bicatenario, ADN que incluye regiones mono y bicatenarias, ARN mono y bicatenario y ARN que incluye regiones mono y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarias o, más normalmente, bicatenarias o incluir regiones mono y bicatenarias. Además, el término "polinucleótido" como se usa en el presente documento se refiere a regiones de triple cadena que comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. Las cadenas en dichas regiones pueden ser de la misma molécula o de moléculas diferentes. Las regiones pueden incluir la totalidad de una o más de las moléculas, pero más normalmente, implican únicamente una región de algunas de las moléculas. Una de las moléculas de una región de triple hélice es con frecuencia un oligonucleótido. El término "polinucleótido" incluye específicamente ADNc.

"Oligonucleótido", como se usa en el presente documento, generalmente se refiere a polinucleótidos cortos, monocatenarios, que tienen, pero no necesariamente, menos de aproximadamente 250 nucleótidos de longitud. Los oligonucleótidos pueden ser sintéticos. Los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido" no son mutuamente excluyentes. La descripción anterior para los polinucleótidos es igual y totalmente aplicable a los oligonucleótidos.

El término "cebador" se refiere a un polinucleótido monocatenario que es capaz de hibridarse con un ácido nucleico y permitir la polimerización de un ácido nucleico complementario, generalmente proporcionando un grupo 3'-OH libre.

El término "detección" incluye cualquier medio de detección, incluyendo la detección directa e indirecta.

El término "biomarcador", como se usa en el presente documento, se refiere a un indicador, por ejemplo, predictivo, de diagnóstico y/o de pronóstico, que puede detectarse en una muestra, por ejemplo, PD-L1, CD8 y/o sTIL. El biomarcador puede servir como indicador de un subtipo particular de una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) caracterizado por determinadas características, moleculares, patológicas, histológicas y/o clínicas. Un biomarcador puede ser un gen. Los biomarcadores incluyen, pero sin limitación, polinucleótidos (por ejemplo, ADN y/o ARN), alteraciones del número de copias de polinucleótidos (por ejemplo, números de copias de ADN), polipéptidos, modificaciones de polipéptidos y polinucleótidos (por ejemplo, modificaciones postraduccionales), hidratos de carbono y/o marcadores moleculares a base de glucolípidos.

La "cantidad" o "nivel" de un biomarcador asociado a un mayor beneficio clínico para un individuo es un nivel detectable en una muestra biológica. Este puede medirse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y también desvelados en el presente documento. El nivel de expresión o la cantidad de biomarcador evaluado puede usarse para determinar la respuesta al tratamiento.

Las expresiones "nivel de expresión" o "nivel de la expresión" en general se usan indistintamente y generalmente se refieren a la cantidad de un biomarcador en una muestra biológica. "Expresión" generalmente se refiere al proceso por el cual la información (por ejemplo, información codificada en genes y/o información epigenética) se convierte en las estructuras presentes y operativas en la célula. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, "expresión" puede referirse a la transcripción en un polinucleótido, la traducción en un polipéptido, o incluso modificaciones de polinucleótidos y/o polipéptidos (por ejemplo, la modificación postraduccional de un polipéptido). Los fragmentos del polinucleótido transcrito, el polipéptido traducido o las modificaciones de polinucleótidos y/o polipéptidos (por ejemplo, la modificación postraduccional de un polipéptido) también se considerarán expresadas, ya sea que se originen a partir de una transcripción generada por corte y empalme alternativo o una transcripción degradada, o a partir de un procesamiento postraduccional del polipéptido, por ejemplo, por proteólisis. Los "genes expresados" incluyen aquellos que se transcriben en un polinucleótido como ARNm y después se traducen en un polipéptido y también aquellos que se transcriben en ARN pero no se traducen en un polipéptido (por ejemplo, ARN de transferencia y ribosómico).

"Expresión aumentada", "aumento del nivel de expresión", "niveles aumentados", "expresión elevada", "niveles de expresión elevados", o "niveles elevados" se refieren a una expresión aumentada o niveles aumentados de un biomarcador en un individuo con respecto a un control, tal como un individuo o individuos que no padecen la enfermedad o el trastorno (por ejemplo, cáncer) o un control interno (por ejemplo, un biomarcador constitutivo).

"Expresión disminuida", "nivel de expresión disminuido", "niveles disminuidos", "expresión reducida", "niveles de expresión reducidos", o "niveles reducidos" se refieren a una expresión disminuida o niveles disminuidos de un biomarcador en un individuo con respecto a un control, tal como un individuo o individuos que no padecen la enfermedad o el trastorno (por ejemplo, cáncer) o un control interno (por ejemplo, un biomarcador constitutivo). La expresión reducida puede ser poca o ninguna expresión.

La expresión "biomarcador constitutivo" se refiere a un biomarcador o grupo de biomarcadores (por ejemplo, polinucleótidos y/o polipéptidos) que normalmente están presentes de manera similar en todos los tipos celulares. En algunas realizaciones, el biomarcador constitutivo es un "gen constitutivo". Un "gen constitutivo" se refiere en el presente documento a un gen o grupo de genes que codifican proteínas cuyas actividades son esenciales para el mantenimiento de la función celular y que normalmente están presentes de manera similar en todos los tipos celulares.

La expresión "positivo para PD-L1", como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) que expresa un nivel detectable de PD-L1, o un sujeto del que se ha obtenido una muestra positiva para PD-L1. PD-L1 puede detectarse directa o indirectamente usando cualquier enfoque adecuado, por ejemplo, inmunohistoquímica (IHQ).

"Amplificación", como se usa en el presente documento, se refiere al proceso de producir múltiples copias de una secuencia deseada. "Múltiples copias" significa al menos dos copias. Una "copia" no significa necesariamente una complementariedad o identidad de secuencia perfecta con respecto a la secuencia molde. Por ejemplo, las copias pueden incluir análogos de nucleótidos, tales como desoxiinosina, alteraciones de secuencia intencionadas (tales como alteraciones de secuencia introducidas a través de un cebador que comprende una secuencia que es hibridable, pero no complementaria, al molde) y/o errores de secuencia que se producen durante la amplificación.

La expresión "PCR multiplexada" se refiere a una única reacción de PCR realizada en ácido nucleico obtenido de una única fuente (por ejemplo, un individuo) usando más de un conjunto de cebadores con el fin de amplificar dos o más secuencias de ADN en una única reacción.

La técnica de "reacción en cadena de la polimerasa" o "PCR", como se usa en el presente documento, generalmente se refiere a un procedimiento en donde cantidades mínimas de un fragmento específico de ácido nucleico, ARN y/o ADN, se amplifican como se describe, por ejemplo, en la patente de los EE.UU. N.º 4.683.195. Generalmente, debe encontrarse disponible información de secuencia de los extremos de la región de interés o más allá, de manera que puedan diseñarse cebadores oligonucleotídicos; estos cebadores tendrán una secuencia idéntica o similar a las

5 cadenas opuestas del molde que ha de amplificarse. Los nucleósidos 5' terminales de los dos cebadores pueden coincidir con los extremos del material amplificado. La PCR puede usarse para amplificar secuencias de ARN específicas, secuencias de ADN específicas a partir de ADN genómico total y ADNc transcrito a partir de secuencias de ARN celular total, bacteriófago o plásmido, etc. Véase, en general, Mullis *et al.*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51:263 (1987) y Erlich, ed., *PCR Technology*, (Stockton Press, NY, 1989). Como se usa en el presente documento, la PCR se considera un ejemplo, pero no el único, de un método de reacción en cadena de la polimerasa para amplificar una muestra de ensayo de ácido nucleico, que comprende el uso de un ácido nucleico conocido (ADN o ARN) como un cebador y utiliza una polimerasa de ácido nucleico para amplificar o generar un trozo específico de ácido nucleico o para amplificar o generar un trozo específico de ácido nucleico que es complementario a un ácido nucleico particular.

15 La "reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real" o "qRT-PCR" se refiere a una forma de PCR en donde se mide la cantidad de producto de la PCR en cada etapa en una reacción de PCR. Esta técnica se ha descrito en diversas publicaciones que incluyen, por ejemplo, Cronin *et al.*, *Am. J. Pathol.* 164(1):35-42 (2004) y Ma *et al.*, *Cancer Cell* 5:607-616 (2004).

El término "micromatriz" se refiere a una disposición ordenada de elementos de matriz hibridables, preferentemente sondas de polinucleótido, en un sustrato.

20 El término "diagnóstico" se usa en el presente documento para referirse a la identificación o clasificación de un estado molecular o patológico, enfermedad o afección (por ejemplo, cáncer (por ejemplo, cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico))). Por ejemplo, "diagnóstico" puede referirse a la identificación de un tipo particular de cáncer. "Diagnóstico" también puede referirse a la clasificación de un subtipo particular de cáncer, por ejemplo, por criterios histopatológicos, o por características moleculares (por ejemplo, un subtipo caracterizado por la expresión de uno o una combinación de biomarcadores (por ejemplo, genes particulares o proteínas codificadas por dichos genes)).

30 La expresión "muestra", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que se obtiene o deriva de un sujeto y/o individuo de interés que contiene una entidad celular y/o molecular distinta que ha de caracterizarse y/o identificarse, por ejemplo, en base a características físicas, bioquímicas, químicas y/o fisiológicas. Por ejemplo, la expresión "muestra de enfermedad" y las variaciones de la misma se refiere a cualquier muestra obtenida de un sujeto de interés del que cabe esperar o se sabe que contiene la entidad celular y/o molecular que ha de caracterizarse. Las muestras incluyen, pero sin limitación, muestras de tejido, células o estirpes celulares primarias o cultivadas, sobrenadantes celulares, lisados celulares, plaquetas, suero, plasma, humor vítreo, líquido linfático, líquido sinovial, líquido folicular, líquido seminal, líquido amniótico, leche, sangre completa, células sanguíneas, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lágrimas, sudoración, mucosidad, lisados tumorales y medio de cultivo tisular, extractos de tejido, tales como tejido homogeneizado, tejido tumoral, extractos celulares y combinaciones de los mismos.

40 Por "muestra tisular" o "muestra celular" se entiende una colección de células similares obtenidas de un tejido de un sujeto o individuo. La fuente de la muestra tisular o celular puede ser tejido sólido procedente de un tejido en fresco, órgano congelado y/o conservado, muestra tisular, biopsia y/o aspirado; sangre o cualquier constituyente de la sangre, tal como plasma; líquidos corporales, tales como líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido peritoneal o líquido intersticial; células de cualquier momento durante la gestación o el desarrollo del sujeto. La muestra tisular también puede ser células o estirpes celulares primarias o cultivadas. Opcionalmente, la muestra tisular se obtiene de un tejido/órgano enfermo. Por ejemplo, una "muestra tumoral" es una muestra tisular obtenida de un tumor u otro tejido canceroso. La muestra tisular puede contener una población mixta de tipos celulares (por ejemplo, células tumorales o células no tumorales, células cancerosas y células no cancerosas). La muestra tisular puede comprender compuestos que no están naturalmente mezclados con el tejido en la naturaleza, tal como conservantes, anticoagulantes, tampones, fijadores, nutrientes, antibióticos o similares.

55 Una "célula inmunitaria infiltrante de tumores", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier célula inmunitaria presente en un tumor o una muestra del mismo. Las células inmunitarias infiltrantes de tumores incluyen, pero sin limitación, células inmunitarias intratumorales, células inmunitarias peritumorales, otras células del estroma tumorales (por ejemplo, fibroblastos), o cualquier combinación de las mismas. Dichas células inmunitarias infiltrantes de tumores pueden ser, por ejemplo, linfocitos T (tales como linfocitos T CD8+ y/o linfocitos T CD4+), linfocitos B u otras células del linaje de la médula ósea, incluyendo granulocitos (por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos, macrófagos, células dendríticas (por ejemplo, células dendríticas interdigitantes, histiocitos y linfocitos citolíticos naturales).

60 Una "célula tumoral", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier célula tumoral presente en un tumor o una muestra del mismo. Las células tumorales se pueden distinguir de otras células que pueden estar presentes en una muestra tumoral, por ejemplo, células del estroma y células inmunitarias infiltrantes de tumores, usando métodos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento.

65 Una "muestra de referencia", "célula de referencia", "tejido de referencia", "muestra de control", "célula de control", o

"tejido de control", como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra, célula, tejido, patrón o nivel que se usa con fines comparativos. Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control puede obtenerse de una parte sana y/o no enferma del organismo (por ejemplo, tejido o células) del mismo sujeto o individuo. Por ejemplo, la muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control puede ser células o tejido sano y/o no enfermo adyacente a las células o el tejido enfermos (por ejemplo, células o tejido adyacentes a un tumor). Una muestra de referencia puede obtenerse de un tejido y/o célula no tratada del organismo del mismo sujeto o individuo. Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control se obtiene de una parte sana y/o no enferma del organismo (por ejemplo, tejidos o células) de un individuo que no es el sujeto o individuo. Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control se obtiene de un tejido y/o célula no tratados del cuerpo de un individuo que no es el sujeto o individuo.

Para los fines del presente documento, una "sección" de una muestra de tejido significa una sola parte o trozo de una muestra de tejido, por ejemplo, una fina sección de tejido o células cortada de una muestra tisular (por ejemplo, una muestra tumoral). Ha de entenderse que pueden tomarse y someterse a análisis múltiples secciones de muestras de tejido, entendiéndose que puede analizarse la misma sección de tejido a nivel tanto morfológico como molecular o analizarse con respecto a polipéptidos (por ejemplo, mediante inmunohistoquímica) y/o polinucleótidos (por ejemplo, mediante hibridación *in situ*).

Por "correlacionar" o "correlación" se entiende comparar, de cualquier modo, el rendimiento y/o los resultados de un primer análisis o protocolo con el rendimiento y/o los resultados de un segundo análisis o protocolo. Por ejemplo, pueden usarse los resultados de un primer análisis o protocolo para realizar un segundo protocolo y/o pueden usarse los resultados de un primer análisis o protocolo para determinar si debería realizarse un segundo análisis o protocolo. Con respecto al análisis o protocolo de polipéptidos, pueden usarse los resultados del análisis o protocolo de expresión de polipéptidos para determinar si ha de realizarse un régimen terapéutico específico. Con respecto al análisis o protocolo de polinucleótidos, pueden usarse los resultados del análisis o protocolo de expresión de polinucleótidos para determinar si ha de realizarse una pauta terapéutica específica.

La expresión "basándose en", cuando se usa en el presente documento, significa que la información acerca de uno o más biomarcadores se usa para informar una decisión de diagnóstico, información proporcionada en un prospecto u orientación de comercialización/promocional, etc.

La palabra "marcador" cuando se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o composición que se conjuga o fusiona directa o indirectamente con un reactivo tal como una sonda polinucleotídica o un anticuerpo y facilita la detección del reactivo al que se conjuga o fusiona. El marcador puede ser detectable en sí mismo (por ejemplo, marcadores de radioisótopos o marcadores fluorescentes) o, en el caso de un marcador enzimático, puede catalizar la alteración química de un compuesto o composición sustrato que es detectable. El término pretende abarcar el marcaje directo de una sonda o anticuerpo acoplado (es decir, uniendo físicamente) una sustancia detectable a la sonda o anticuerpo, así como el marcaje indirecto de la sonda o anticuerpo mediante reactividad con otro reactivo que está marcado de forma directa. Los ejemplos de marcaje indirecto incluyen detección de un anticuerpo primario usando un anticuerpo secundario marcado fluorescentemente y marcaje terminal de una sonda de ADN con biotina, de manera que puede detectarse con estreptavidina marcada fluorescentemente.

La expresión "antagonista de unión al eje de PD-1" se refiere a una molécula que inhibe la interacción de un compañero de unión del eje de PD-1 con uno o más de sus compañeros de unión, para eliminar la disfunción de los linfocitos T resultantes de la señalización en el eje de señalización de PD-1, siendo el resultado restaurar o potenciar la función de los linfocitos T (por ejemplo, proliferación, producción de citocinas y/o destrucción de células diana). Como se usa en el presente documento, un antagonista de unión al eje de PD-1 incluye un antagonista de unión a PD-L1, un antagonista de unión a PD-1 y un antagonista de unión a PD-L2.

La expresión "antagonista de unión a PD-L1" se refiere a una molécula que reduce, bloquea, inhibe, anula o interfiere con la transducción de señales resultantes de la interacción de PD-L1 con uno o más de sus compañeros de unión, tales como PD-1 y/o B7-1. Un antagonista de unión a PD-L1 puede ser una molécula que inhibe la unión de PD-L1 a sus compañeros de unión. Por ejemplo, el antagonista de unión a PD-L1 puede inhibir la unión de PD-L1 a PD-1 y/o B7-1. Los ejemplos de antagonistas de unión a PD-L1 incluyen anticuerpos anti-PD-L1, fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren con la transducción de señales resultante de la interacción de PD-L1 con uno o más de sus compañeros de unión, tales como PD-1 y/o B7-1. Un antagonista de unión a PD-L1 puede reducir la señal coestimuladora negativa mediada por o a través de la señalización mediada por proteínas de la superficie celular expresadas en linfocitos T a través de PD-L1 para hacer que un linfocito T disfuncional sea menos disfuncional (por ejemplo, potenciando las respuestas efectoras al reconocimiento de antígenos). Un antagonista de unión a PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. Por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 puede ser atezolizumab, comercializado como TECENTRIQTM, con una información de fármacos de la OMS (nombres comunes internacionales para sustancias farmacéuticas), DCI recomendada: Lista 74, Vol. 29, N.º 3, 2015 (véase la página 387) que se describe en el presente documento. Los ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 incluyen MDX-1105 descrito en el presente documento,

YW243.55.S70 descrito en el presente documento, MEDI4736 (durvalumab) descrito en el presente documento y MSB0010718C (avelumab) descrito en el presente documento.

La expresión "antagonista de unión a PD-1" se refiere a una molécula que reduce, bloquea, inhibe, anula o interfiere con la transducción de señales resultante de la interacción de PD-1 con uno o más de sus compañeros de unión, tales como PD-L1 y/o PD-L2. Un antagonista de unión a PD-1 puede ser una molécula que inhibe la unión de PD-1 a uno o más de sus compañeros de unión. Por ejemplo, el antagonista de unión a PD-1 puede inhibir la unión de PD-1 a PD-L1 y/o PD-L2. Los ejemplos de antagonistas de unión a PD-1 incluyen anticuerpos anti-PD-1, fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren con la transducción de señales resultante de la interacción de PD-1 con PD-L1 y/o PD-L2. Un antagonista de unión a PD-1 puede reducir la señal coestimuladora negativa mediada por o a través de la señalización mediada por proteínas de la superficie celular expresadas en linfocitos T a través de PD-1 para hacer que un linfocito T disfuncional sea menos disfuncional (por ejemplo, potenciando las respuestas efectoras al reconocimiento de antígenos). Un antagonista de unión a PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1. Los ejemplos de antagonistas de unión a PD-1 incluyen MDX-1106 (nivolumab) descrito en el presente documento, MK-3475 (pembrolizumab) descrito en el presente documento, MEDI-0680 (AMP-514) descrito en el presente documento, PDR001 descrito en el presente documento, REGN2810 descrito en el presente documento y BGB-108 descrito en el presente documento.

La expresión "antagonista de unión a PD-L2" se refiere a una molécula que reduce, bloquea, inhibe, anula o interfiere con la transducción de señales resultantes de la interacción de PD-L2 con uno o más de sus compañeros de unión, tales como PD-1. Un antagonista de unión a PD-L2 puede ser una molécula que inhibe la unión de PD-L2 a uno o más de sus compañeros de unión. Por ejemplo, el antagonista de unión a PD-L2 puede inhibir la unión de PD-L2 a PD-1. Los ejemplos de antagonistas de PD-L2 incluyen anticuerpos anti-PD-L2, fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren con la transducción de señales resultantes de la interacción de PD-L2 con uno o más de sus compañeros de unión, tales como PD-1. Un antagonista de unión a PD-L2 puede reducir la señal coestimuladora negativa mediada por o a través de la señalización mediada por proteínas de la superficie celular expresadas en linfocitos T a través de PD-L2 para hacer que un linfocito T disfuncional sea menos disfuncional (por ejemplo, potenciando las respuestas efectoras al reconocimiento de antígenos). Un ejemplo de un antagonista de unión a PD-L2 es una inmunoadhesina.

Un "taxano", como se usa en el presente documento, es un diterpeno que puede unirse a la tubulina, promoviendo el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, y/o evita la despolimerización de los microtúbulos. Los taxanos incluidos en el presente documento incluyen el taxoide 10-desacetilbacatina III y/o derivados del mismo. Los taxanos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, paclitaxel (es decir, TAXOL®, N.º de CAS 33069-62-4), docetaxel (es decir, TAXOTERE®, N.º de CAS 114977-28-5), larotaxel, cabazitaxel, milataxel, tesetaxel y/u orataxel. Un taxano puede ser una nanopartícula recubierta de albúmina (por ejemplo, nano-albúmina unida (nab)-paclitaxel, es decir, ABRAXANE® y/o nab-docetaxel, ABI-008). Por ejemplo, un taxano puede ser nab-paclitaxel (ABRAXANE®). Un taxano puede formularse en CREMAPHOR® (por ejemplo, TAXOL®) y/o en TWEEN® tal como polisorbato 80 (por ejemplo, TAXOTERE®). Un taxano puede ser un taxano encapsulado en liposomas. Un taxano puede ser una forma de profármaco y/o una forma conjugada de taxano (por ejemplo, DHA conjugado covalentemente con paclitaxel, paclitaxel poliglumex y/o carbonato de linoleilo-paclitaxel). Un paclitaxel puede formularse sustancialmente sin tensioactivo (por ejemplo, en ausencia de CREMAPHOR® y/o TWEEN®, tal como paclitaxel TOCOSOL®).

El término "disfunción" en el contexto de disfunción inmunitaria, se refiere a un estado de capacidad de respuesta inmunitaria reducida a la estimulación antigénica. El término incluye los elementos comunes tanto de "agotamiento" como/o de "anergia" en los que puede producirse el reconocimiento de antígenos, pero la respuesta inmunitaria resultante es ineficaz para controlar la infección o el crecimiento tumoral.

El término "disfuncional", como se usa en el presente documento, también incluye refractarios o que no responden al reconocimiento de antígenos, específicamente, capacidad alterada para traducir el reconocimiento de antígenos en funciones efectoras de linfocitos T descendentes, tales como proliferación, producción de citocinas (por ejemplo, IL-2) y/o destrucción de células diana.

El término "anergia" se refiere al estado de falta de capacidad de respuesta a la estimulación antigénica resultante de señales incompletas o insuficientes suministradas a través del receptor de linfocitos T (por ejemplo, aumento de Ca^{+2} intracelular en ausencia de activación de ras). La anergia de los linfocitos T también puede ser el resultado de la estimulación con antígeno en ausencia de coestimulación, dando como resultado que la célula se vuelva refractaria a la activación posterior del antígeno incluso en el contexto de la coestimulación. El estado de falta de respuesta con frecuencia puede anularse por la presencia de interleucina-2. Los linfocitos T anérgicos no experimentan expansión clonal y/o no adquieren funciones efectoras.

El término "agotamiento" se refiere al agotamiento de los linfocitos T como un estado de disfunción de los linfocitos T que surge de la señalización sostenida de TCR que se produce durante muchas infecciones crónicas y cáncer. Se distingue de la anergia en que no surge de una señalización incompleta o deficiente, sino de una señalización

sostenida. Se define por una función efectora deficiente, expresión sostenida de receptores inhibidores y un estado transcripcional distinto del de los linfocitos T efectores o de memoria funcionales. El agotamiento impide un control óptimo de las infecciones y los tumores. El agotamiento puede deberse tanto a vías reguladoras negativas extrínsecas (por ejemplo, citocinas inmunorreguladoras) como a vías reguladoras negativas intrínsecas (coestimuladoras) (PD-1, B7-H3, B7-H4, etc.).

"Inmunidad tumoral" se refiere al proceso en el que los tumores evaden el reconocimiento y el aclaramiento inmunitarios. Por lo tanto, como concepto terapéutico, la inmunidad tumoral se "trata" cuando dicha evasión se atenúa y los tumores son reconocidos y atacados por el sistema inmunitario. Los ejemplos de reconocimiento de tumores incluyen unión tumoral, reducción tumoral y aclaramiento tumoral.

"Inmunogenicidad" se refiere a la capacidad de una sustancia para provocar una respuesta inmunitaria. Los tumores son inmunogénicos y la potenciación de la inmunogenicidad tumoral ayuda al aclaramiento de las células tumorales por la respuesta inmunitaria. Los ejemplos de potenciación de la inmunogenicidad tumoral incluyen el tratamiento con un antagonista de unión al eje PD-1 y un taxano.

Las expresiones "responder a" o "sensible a" en el contexto de la presente invención indican que un paciente que padece, se sospecha que padece o es propenso a padecer cáncer (por ejemplo, cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico)), muestra una respuesta a una terapia, por ejemplo, una terapia contra el cáncer que incluye un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). Un experto en la materia estará fácilmente en condiciones de determinar si una persona tratada con una terapia contra el cáncer que incluye un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) de acuerdo con los métodos de la invención muestra una respuesta. Por ejemplo, una respuesta puede reflejarse en una disminución del padecimiento del cáncer, tal como un crecimiento tumoral disminuido y/o detenido, una reducción del tamaño de un tumor y/o la mejora de uno o más síntomas del cáncer. Preferentemente, la respuesta puede reflejarse en índices reducidos o disminuidos de la conversión metastásica del cáncer o índices del cáncer, por ejemplo, la prevención de la formación de metástasis o una reducción del número o tamaño de las metástasis. Una respuesta puede ser, por ejemplo, una respuesta completa, una respuesta parcial, una mejora en la supervivencia sin progresión, una mejora en la supervivencia general o una respuesta sostenida. En algunas realizaciones, la respuesta es una mejora en la supervivencia sin progresión. En otras realizaciones, la respuesta es una mejora en la supervivencia global.

"Respuesta sostenida" se refiere al efecto sostenido en la reducción del crecimiento tumoral después de la interrupción de un tratamiento. Por ejemplo, el tamaño tumoral puede permanecer igual o menor en comparación con el tamaño al comienzo de la fase de administración. Una respuesta sostenida puede tener una duración al menos igual a la duración del tratamiento, al menos 1,5X, 2,0X, 2,5x o 3,0x la longitud de la duración del tratamiento.

Como se usa en el presente documento, "reducir o inhibir la recidiva del cáncer" significa reducir o inhibir la recidiva tumoral o del cáncer o la progresión tumoral o del cáncer. Como se desvela en el presente documento, la recidiva del cáncer y/o la progresión del cáncer incluyen, sin limitación, la metástasis del cáncer.

Como se usa en el presente documento, "respuesta completa" o "RC" se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana;

Como se usa en el presente documento, "respuesta parcial" o "RP" se refiere a una disminución de al menos el 30 % en la suma de los diámetros más largos (SDML, por sus siglas en inglés) de las lesiones diana, tomando como referencia la SDML basal.

Como se usa en el presente documento, "enfermedad estable" o "EE" se refiere a una reducción no suficiente de las lesiones diana para calificarla de RP, a un aumento no suficiente para calificarlo de EP, tomando como referencia la SDML más pequeña desde el inicio del tratamiento.

Como se usa en el presente documento, "enfermedad progresiva" o "EP" se refiere a un aumento de al menos el 20 % en la SDML de las lesiones diana, tomando como referencia la SDML más pequeña registrada desde el inicio del tratamiento o la presencia de una o más lesiones nuevas.

Como se usa en el presente documento, "supervivencia sin progresión" (SSP) se refiere al espacio de tiempo durante y después del tratamiento durante el cual no empeora la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, el cáncer). La supervivencia sin progresión puede incluir la cantidad de tiempo en la que los pacientes hayan experimentado una respuesta completa o una respuesta parcial, así como la cantidad de tiempo en la que los pacientes han experimentado una enfermedad estable.

Como se usa en el presente documento, la "tasa de respuesta global" (TRG) se refiere a la suma de la tasa de respuesta completa (RC) y la tasa de respuesta parcial (RP).

Como se usa en el presente documento, "supervivencia global" (SG) se refiere al porcentaje de individuos en un grupo que es probable que sigan vivos después de un espacio de tiempo particular.

La expresión "formulación farmacéutica" se refiere a una preparación que se encuentra en una forma tal que permite que sea eficaz la actividad biológica del principio activo y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se vaya a administrar la formulación. Dichas formulaciones son estériles. Los excipientes "farmacéuticamente aceptables" (vehículos, aditivos) son aquellos que pueden administrarse razonablemente a un mamífero objeto para proporcionar una dosis eficaz del principio activo empleado.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a una intervención clínica diseñada para alterar el curso natural del individuo o la célula que se está tratando durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen disminuir la tasa de progresión de la enfermedad, mejorar o paliar la patología y la remisión o el pronóstico mejorado. Por ejemplo, un individuo se "trata" satisfactoriamente si uno o más síntomas asociados al cáncer se mitigan o eliminan, incluyendo, pero sin limitación, reducir la proliferación de (o destruir) células cancerosas, disminuir los síntomas resultantes de la enfermedad, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad, disminuir la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad y/o prolongar la supervivencia de los individuos.

Como se usa en el presente documento, "retrasar la progresión" de una enfermedad significa diferir, impedir, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad (tal como el cáncer). Este retraso puede ser de longitudes de tiempo variables, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o del individuo que se trate. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Por ejemplo, un cáncer en estadio avanzado, tal como el desarrollo de metástasis, puede retrasarse.

Una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usan indistintamente en el presente documento, es al menos la cantidad mínima requerida para efectuar una mejora o prevención medible de un trastorno particular. En el presente documento, una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del paciente y de la capacidad del agente para desencadenar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del tratamiento se ve superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Para su uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados tales como eliminar o reducir el riesgo, disminuir la gravedad o retrasar el inicio de la enfermedad, incluyendo los síntomas bioquímicos, histológicos y/o de comportamiento de la enfermedad, sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para su uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados clínicos tales como disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad, disminuir la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad y potenciar el efecto de otro medicamento, tal como, a través del direccionamiento, retrasar la progresión de la enfermedad y/o prolongar la supervivencia. En el caso de un cáncer o un tumor, una cantidad eficaz del fármaco puede tener efecto a la hora de reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño tumoral; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto o detener de manera deseable) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y detener de manera deseable) la metástasis tumoral; inhibir hasta cierto punto el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el trastorno. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Para los fines de la presente invención, una cantidad eficaz de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para realizar el tratamiento profiláctico o terapéutico tanto directa como indirectamente. Como se entiende en el contexto clínico, una cantidad eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede conseguirse o no junto con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica. Por lo tanto, se puede considerar una "cantidad eficaz" en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un único agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes diferentes, puede darse o se consigue un resultado deseable.

Como se usa en el presente documento, "en combinación con" o "junto con" se refieren a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. De esta manera, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al individuo.

Un "trastorno" es cualquier afección que se beneficiaría del tratamiento, incluyendo, pero sin limitación, trastornos o enfermedades agudos y crónicos, incluyendo aquellas patologías que predisponen al mamífero al trastorno en cuestión.

Las expresiones "trastorno proliferativo celular" y "trastorno proliferativo" se refieren a trastornos que se asocian a algún grado de proliferación celular anormal. Un trastorno de proliferación celular puede ser cáncer. Un trastorno de proliferación celular puede ser un tumor.

El término "tumor", como se usa en el presente documento, se refiere a todo el crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Los términos

"cáncer", "canceroso", "trastorno proliferativo celular", "trastorno proliferativo", y "tumor" no son mutuamente excluyentes como se hace referencia en el presente documento.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por un crecimiento celular no regulado. La expresión "cáncer de mama" incluye, pero sin limitación, cáncer de mama HER2+ y cáncer de mama triple negativo (TNBC), que es una forma de cáncer de mama en la que las células cancerosas son negativas para los receptores de estrógeno (ER-), receptores de progesterona (PR-) y HER2 (HER2-), y que puede ser localmente avanzado, no reseccable y/o metastásico (por ejemplo, cáncer de mama metastásico triple negativo (mTNBC, por sus siglas en inglés)). Los métodos descritos en el presente documento son adecuados para el tratamiento de diversos estadios del cáncer, incluyendo cánceres que son localmente avanzados y/o metastásicos. En la estadificación del cáncer, localmente avanzado se define generalmente como un cáncer que se ha diseminado desde un área localizada a tejidos y/o ganglios linfáticos cercanos. En el sistema de estadificación de números romanos, localmente avanzado generalmente se clasifica en estadio II o III. El cáncer metastásico es un estadio en el que el cáncer se disemina por todo el cuerpo a tejidos y órganos distantes (estadio IV).

La expresión "agente citotóxico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente que sea perjudicial para las células (por ejemplo, provoca la muerte celular, inhibe la proliferación o de otro modo impide una función celular). Los agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, isótopos radiactivos (por ejemplo, Al^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} e isótopos radiactivos de Lu); agentes quimioterápicos; agentes inhibidores del crecimiento; enzimas y fragmentos de las mismas, tales como enzimas nucleolíticas; y toxinas tales como toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluyendo fragmentos y/o variantes de las mismas. Los agentes citotóxicos de ejemplo pueden seleccionarse de agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de vías de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasa no receptora, agentes inmunoterápicos, agentes proapoptóticos, inhibidores de LDH-A, inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos, inhibidores de la señalización del ciclo celular, inhibidores de HDAC, inhibidores del proteasoma e inhibidores del metabolismo del cáncer. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen un agente quimioterápico a base de platino, un antagonista de EGFR, N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (por ejemplo, erlotinib, TARCEVATM), un inhibidor de RAF (por ejemplo, un inhibidor de BRAF y/o CRAF, por ejemplo, vemurafenib) y un inhibidor de PI3K.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente quimioterápico" incluye compuestos útiles en el tratamiento del cáncer, tal como mTNBC. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen erlotinib (TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE[®], Millennium Pharm.), disulfiram, galato de epigallocatequina, salinosporamida A, carfilzomib, 17-AAG (geldanamicina), radicicol, lactato deshidrogenasa A (LDH-A), fulvestrant (FASLODEX[®], AstraZeneca), sunitib (SUTENT[®], Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA[®], Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC[®], Novartis), finasunato (VATALANIB[®], Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN[®], Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE[®], Wyeth), Lapatinib (TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR[®], Bayer Labs), gefitinib (IRESSA[®], AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN[®] ciclofosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocupa, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo topotecán e irinotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); adrenocorticoesteroides (incluyendo prednisona y prednisolona); acetato de ciproterona; 5 α -reductasas incluyendo finasterida y dutasterida; vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico, mocetinostat dolastatina; aldesleucina, talco duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, idarustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina γ 11 y calicheamicina ω 11 (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* 33:183-186 (1994))); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromóforos de antibióticos de enediina relacionados con cromoproteína, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN[®] (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinoestatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido

aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos; clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Los agentes quimioterápicos también incluyen agentes quimioterápicos "a base de platino", que comprenden un compuesto orgánico que contiene platino como parte integral de la molécula. Normalmente, los agentes quimioterápicos a base de platino son complejos de coordinación de platino. Los agentes quimioterápicos a base de platino en ocasiones se denominan "platinos" en la técnica. Los ejemplos de agentes quimioterápicos a base de platino incluyen, pero sin limitación, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino.

Los agentes quimioterápicos también incluyen (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; buserelina, tripterelina, acetato de medroxiprogesterona, dietilestilbestrol, premarina, flouximesterona, ácido todo transretiónico, fenretinida, así como troxacitabina (un análogo nucleosídico de 1,3-dioxolano citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasas; (v) inhibidores de lípido cinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en una proliferación celular anómala, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas para terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®, rmRH ABARELIX®, y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Los agentes quimioterápicos también incluyen anticuerpos, tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) y el conjugado de anticuerpo y fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth). Los anticuerpos monoclonales humanizados adicionales con potencial terapéutico como agentes en combinación con, por ejemplo, la terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel incluyen: apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pexelizumab, ralvizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetán, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, ustekinumab, visilizumab y el anti-interleucina-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research y Abbott Laboratories) que es una secuencia recombinante exclusivamente humana, anticuerpo IgG₁ λ de longitud completa modificado genéticamente para reconocer la proteína interleucina-12 p40.

Los agentes quimioterápicos también incluyen "inhibidores de EGFR", que se refieren a compuestos que se unen a o que interactúan directamente de otro modo con EGFR e impiden o reducen su actividad de señalización y se citan, como alternativa, como un "antagonista de EGFR". Los ejemplos de dichos agentes incluyen anticuerpos y moléculas pequeñas que se unen a EGFR. Los ejemplos de anticuerpos que se unen a EGFR incluyen Mab 579 (ATCC CRL HB 8506), Mab 455 (ATCC CRL HB8507), Mab 225 (ATCC CRL 8508), Mab 528 (ATCC CRL 8509) (véase, la patente de los EE.UU. N.º 4.943.533) y variantes de los mismos, tales como 225 quimerizado (C225 o Cetuximab; ERBITUX®) y 225 humano remodelado (H225) (véase, por ejemplo, el documento WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, un anticuerpo dirigido contra EGFR totalmente humano (Imclone); anticuerpos que se unen a EGFR mutante de tipo II (patente de los EE.UU. N.º 5.212.290); anticuerpos humanizados y quiméricos que se unen a EGFR, como se describe en la patente de los EE.UU. N.º 5.891.996; y anticuerpos humanos que se unen a EGFR, tales como ABX-EGF o Panitumumab (véase el documento WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto *et al.*, *Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (matuzumab), un anticuerpo humanizado para EGFR dirigido contra EGFR

que compite tanto con EGF como con TGF-alfa por la unión a EGFR (EMD/Merck); anticuerpo contra EGFR humano, HuMax-EGFR (GenMab); anticuerpos totalmente humanos conocidos como E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 y E7.6. 3 y descritos en el documento US 6.235.883; MDX-447 (Medarex Inc); y mAb 806 o mAb 806 humanizado (Johns *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)). El anticuerpo anti-EGFR puede conjugarse con un agente citotóxico, generando de este modo un inmunoconjugado (véase, por ejemplo, el documento EP659439A2, Merck Patent GmbH). Los antagonistas de EGFR incluyen moléculas pequeñas, tales como los compuestos descritos en las patentes de los EE.UU. N.º: 5.616.582, 5.457.105, 5.475.001, 5.654.307, 5.679.683, 6.084.095, 6.265.410, 6.455.534, 6.521.620, 6.596.726, 6.713.484, 5.770.599, 6.140.332, 5.866.572, 6.399.602, 6.344.459, 6.602.863, 6.391.874, 6.344.455, 5.760.041, 6.002.008 y 5.747.498, así como las siguientes publicaciones PCT: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016 y WO99/24037. Los antagonistas de EGFR de molécula pequeña particulares incluyen OSI-774 (CP-358774, erlotinib, TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-propenamida, N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-6-quinazolinil]-, diclorhidrato, Pfizer Inc.); el documento ZD1839, gefitinib (IRESSA®) 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, AstraZeneca; ZM 105180 ((6-amino-4-(3-metilfenil-amino)-quinazolina, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N2-(1-metil-piperidin-4-il)-pirimido[5,4-d]porimidin-2,8-diamina, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-feniletil)amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenol); (R)-6-(4-hidroxifenil)-4-[(1-feniletil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina; CL-387785 (N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butanamida); EKB-569 (N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil]-4-(dimetilamino)-2-butanamida) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); inhibidores duales de EGFR/HER2 tirosina cinasa tales como lapatinib (TYKERB®, GSK572016 o N-[3-cloro-4-[(3 fluorofenil)metoxi]fenil]-6[5[[[2-metilsulfonil]etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina).

Los agentes quimioterápicos también incluyen "inhibidores de tirosina cinasa", incluyendo los fármacos dirigidos contra EGFR indicados en el párrafo anterior; inhibidor de tirosina cinasa de HER2 de molécula pequeña tal como TAK165 disponible en Takeda; CP-724.714, un inhibidor selectivo oral de tirosina cinasa receptora de ErbB2 (Pfizer y OSI); inhibidores de HER duales tales como EKB-569 (disponibles en Wyeth) que se une preferentemente a EGFR pero inhibe células que sobreexpresan tanto HER2 como EGFR; lapatinib (GSK572016; disponible en Glaxo-SmithKline), un inhibidor de tirosina cinasa de HER2 y EGFR oral; PKI-166 (disponible en Novartis); pan-inhibidores de HER, tales como canertinib (CI-1033; Pharmacia); inhibidores de Raf-1, tales como el agente antisentido ISIS-5132, disponible en ISIS Pharmaceuticals, que inhibe la señalización de Raf-1; inhibidores de tirosina cinasa no dirigidos contra HER tales como mesilato de imatinib (GLEEVEC®, disponible en Glaxo SmithKline); inhibidores de tirosina cinasa multidirigidos tales como sunitinib (SUTENT®, disponible en Pfizer); inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF, tales como vatalanib (PTK787/ZK222584, disponible en Novartis/Schering AG); inhibidor I de cinasa regulada extracelular MAPK CI-1040 (disponible en Pharmacia); quinazolininas, tales como PD 153035, 4-(3-cloroanilino)quinazolina; piridopirimidinas; pirimidopirimidinas; pirrolpirimidinas, tales como CGP 59326, CGP 60261 y CGP 62706; pirazolopirimidinas, 4-(fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidinas; curcumina (diferuloil metano, 4,5-bis (4-fluoroanilino)ftalimida); tirfostinas que contienen restos de nitrotiofeno; PD-0183805 (Warner-Lambert); moléculas antisentido (por ejemplo, aquellas que se unen a un ácido nucleico que codifica HER); quinoxalinas (patente de los EE.UU. N.º 5.804.396); trifostinas (patente de EE.UU. n.º 5.804.396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); inhibidores de pan-HER, tales como CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); mesilato de imatinib (Gleevec®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); Semaxinib (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®); o como se describen en cualquiera de las siguientes publicaciones de patente: patente de los EE.UU. n.º 5.804.396; documento WO 1999/09016 (American Cyanamid); documento WO 1998/43960 (American Cyanamid); documento WO 1997/38983 (Warner Lambert); documento WO 1999/06378 (Warner Lambert); documento WO 1999/06396 (Warner Lambert); documento WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); documento WO 1996/33978 (Zeneca); documento WO 1996/3397 (Zeneca) y documento WO 1996/33980 (Zeneca).

Los agentes quimioterápicos también incluyen dexametasona, interferones, colchicina, metoprina, ciclosporina, anfotericina, metronidazol, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, amifostina, trióxido de arsénico, asparaginasa, BCG vivo, bevacuzimab, bexaroteno, cladribina, clofarabina, darbeopetina alfa, denileucina, dextrazoxano, epoetina alfa, elotinib, filgrastim, acetato de histrelin, ibritumomab, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, lenalidomida, levamisol, mesna, metoxsalen, nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oprelvekina, palifermina, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, plicamicina, porfímero sódico, quinacrina, rasburicasa, sargramostim, temozolomida, VM-26, 6-TG, toremifeno, tretinoína, ATRA, valrubicina, zoledronato y ácido zoledrónico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes quimioterápicos también incluyen hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-valerato, dipropionato de aclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarboato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, fluocortolona caproato, fluocortolona pivalato y fluprednidenol acetato; péptidos antiinflamatorios selectivos inmunitarios (ImSAIDs), tales como fenilalanina-glutamina-glicina (FEG) y su forma D-isomérica (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); fármacos contra el reuma, tales como azatioprina, ciclosporina (ciclosporina A), D-penicilamina, sales de oro, hidroxilcloroquina, leflunomida, minociclina, sulfasalazina, bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), tales como etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab

(Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), bloqueantes de interleucina 1 (IL-1) tales como anakinra (Kineret), bloqueantes de la coestimulación de linfocitos T tales como abatacept (Orencia), bloqueantes de interleucina 6 (IL-6) tales como tocilizumab (ACTEMERA®); bloqueantes de interleucina 13 (IL-13) tales como lebrikizumab; bloqueantes de interferón alfa (IFN) tales como rontalizumab; bloqueantes de integrina beta 7 tales como rhuMAB Beta7; bloqueantes de la vía de IgE tales como Anti-M1 prima; bloqueantes de LTa3 homotrimérica secretada y de heterotrímero de LTa1/β2 unidos a membrana, tales como anti-linfotoxina alfa (LTa); isótopos radiactivos (por ejemplo, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² e isótopos radiactivos de Lu); agentes de investigación misceláneos tales como tioplatino, PS-341, fenilbutirato, ET-18- OCH₃ o inhibidores de la farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles tales como quercetina, resveratrol, piceatanol, galato de epigallocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y derivados del mismo; inhibidores de la autofagia tales como cloroquina; delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachona; lapachol; colchicinas; ácido betulínico; acetilcamptotecina, escoplectina y 9-aminocamptotecina; podofilotoxina; tegafur (UFTORAL®); bexaroteno (TARGRETIN®); bisfosfonatos tales como clodronato (por ejemplo, BONEFOS® u OSTAC®), etidronato (DIDROCAL®), NE-58095, ácido zoledrónico/zoledronato (ZOMETA®), alendronato (FOSAMAX®), pamidronato (AREDIA®), tiludronato (SKELID®) o risedronato (ACTONEL®); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas tales como la vacuna THERATOPE®; perifosina, inhibidor de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib o etoricoxib), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, PS341); CCI-779; tipifarnib (R11577); orafenib, ABT510; inhibidor de Bcl-2 tal como oblimersen sódico (GENASENSE®); pixantrona; inhibidores de la farnesil transferasa tales como lonafarnib (SCH 6636, SARASAR™); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores; así como combinaciones de dos o más de los anteriores tales como CHOP, una abreviatura de una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; y FOLFOX, una abreviatura para una pauta de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5-FU y leucovorina.

Los agentes quimioterápicos también incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos con efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Los AINE incluyen inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa. Los ejemplos específicos de AINE incluyen aspirina, derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina y naproxeno, derivados del ácido acético tales como indometacina, sulindaco, etodolaco, diclofenaco, derivados del ácido enólico tales como piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam e isoxicam, derivados del ácido fenámico tales como el ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico e inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib y valdecoxib. Los AINE pueden estar indicados para el alivio sintomático de afecciones tales como la artritis reumatoide, artrosis, artropatías inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor óseo metastásico, dolor de cabeza y migraña, dolor postoperatorio, dolor leve a moderado debido a inflamación y lesión tisular, fiebre, íleo y cólico renal.

Un "agente inhibidor del crecimiento", cuando se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto o composición que inhibe el crecimiento de una célula, ya sea *in vitro* o *in vivo*. En una realización, un agente inhibidor del crecimiento es un anticuerpo inhibidor del crecimiento que previene o reduce la proliferación de una célula que expresa un antígeno al que se une el anticuerpo. En otra realización, el agente inhibidor del crecimiento puede ser uno que reduzca significativamente el porcentaje de células en fase S. Los ejemplos de agentes inhibidores del crecimiento incluyen agentes que bloquean la progresión del ciclo celular (en un punto distinto de la fase S), tales como agentes que inducen la detención en G1 y la detención en la fase M. Los bloqueantes de la fase M clásicos incluyen los agentes de la vinca (vincristina y vinblastina), taxanos e inhibidores de topoisomerasa II tales como doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, etopósido y bleomicina. Aquellos agentes que detienen la fase G1 también se pasan a la detención de la fase S, por ejemplo, agentes alquilantes de ADN, tales como tamoxifeno, prednisona, dacarbazina, mecloretamina, cisplatino, metotrexato, 5-fluorouracilo y ara-C. Puede encontrarse información adicional en Mendelsohn e Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Capítulo 1, titulado "*Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs*" de Murakami *et al.* (W.B. Saunders, Filadelfia, 1995), por ejemplo, pág. 13.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma precursora o derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos citotóxica para las células tumorales en comparación con el fármaco precursor y tiene la capacidad de activarse enzimáticamente o convertirse en la forma precursora más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "*Prodrugs in Cancer Chemotherapy*" *Biochemical Society Transactions*, 14, págs. 375-382, 615a Reunión Belfast (1986) y Stella *et al.*, "*Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery*", *Directed Drug Delivery*, Borchardt *et al.*, (ed.), págs. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituidos o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituidos, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivatizarse en una forma de profármaco incluyen, pero sin limitación, los agentes quimioterápicos descritos anteriormente.

Por "radioterapia" se entiende el uso de rayos gamma o rayos beta dirigidos para inducir un daño suficiente a una célula para limitar su capacidad para funcionar normalmente o para destruir por completo la célula. Se apreciará que habrá muchas formas conocidas en la técnica para determinar la dosis y la duración del tratamiento. Los tratamientos

típicos se administran como una administración única y las dosis típicas varían de 10 a 200 unidades (Gray) al día.

Un "agente anti-angiogénesis" o "inhibidor de la angiogénesis" se refiere a una sustancia de bajo peso molecular, un polinucleótido, un polipéptido, una proteína aislada, una proteína recombinante, un anticuerpo o sus conjugados o proteínas de fusión del mismo, que inhiben la angiogénesis, vasculogénesis o permeabilidad vascular no deseada, ya sea directa o indirectamente. Ha de entenderse que el agente anti-angiogénesis incluye los agentes que se unen y bloquean la actividad angiogénica del factor angiogénico o su receptor. Por ejemplo, un agente anti-angiogénesis es un anticuerpo u otro antagonista de un agente angiogénico como se ha definido anteriormente, por ejemplo, anticuerpos para VEGF-A o para el receptor de VEGF-A (por ejemplo, receptor de KDR o receptor de Flt-1), inhibidores de anti-PDGFR tales como GLEEVEC™ (mesilato de Imatinib). Los agentes antiangiogénesis también incluyen inhibidores de la angiogénesis naturales, por ejemplo, angiostatina, endostatina, etc. Véase, por ejemplo, Klagsbrun y D'Amore, *Annu. Rev. Physiol.*, 53:217-39 (1991); Streit y Detmar, *Oncogene*, 22:3172-3179 (2003) (por ejemplo, la Tabla 3 enumera la terapia antiangiogénica en el melanoma maligno); Ferrara y Alitalo, *Nature Medicine* 5(12):1359-1364 (1999); Tonini *et al.*, *Oncogene*, 22:6549-6556 (2003) y, Sato *Int. J. Clin. Oncol.*, 8:200-206 (2003).

Los términos "individuo", un "sujeto", o un "paciente", como se usan indistintamente en el presente documento, para los fines del tratamiento, se refieren a cualquier animal clasificado como mamífero, incluyendo los seres humanos, animales domésticos y de granja y animales de zoológico, deportivos o de compañía, tales como perros, caballos, gatos, vacas, etc. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

El término "anticuerpo" en el presente documento se usa en el sentido más amplio y cubre específicamente los anticuerpos monoclonales (incluyendo los anticuerpos monoclonales de longitud completa), anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpo, en tanto que muestren la actividad biológica deseada.

Un anticuerpo "aislado" es aquel que se ha identificado y separado y/o recuperado a partir de un componente de su entorno natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con los usos de investigación, diagnóstico o terapéuticos del anticuerpo, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. Un anticuerpo puede purificarse (1) a más del 95 % en peso de anticuerpo según se determina mediante, por ejemplo, el método de Lowry y, en algunas realizaciones, a más del 99 % en peso; (2) hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 restos de la secuencia de aminoácidos N-terminal o interna mediante el uso de, por ejemplo, un secuenciador de taza giratoria o (3) hasta la homogeneidad mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras o no reductoras usando, por ejemplo, tinción azul de Coomassie o de plata. Un anticuerpo aislado incluye el anticuerpo *in situ* en el interior de células recombinantes puesto que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no estará presente. Habitualmente, sin embargo, un anticuerpo aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación.

Los "anticuerpos nativos" son por lo general glucoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150.000 Dalton, compuestas por dos cadenas ligeras (L, del inglés *light*) idénticas y dos cadenas pesadas (H, del inglés *heavy*) idénticas. Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada mediante un enlace disulfuro covalente, aunque el número de enlaces disulfuro varía entre las cadenas pesadas de diferentes isotipos de inmunoglobulina. Cada cadena pesada y ligera tiene también puentes disulfuro intracatenarios a espacios regulares. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (V_H) seguido de varios dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en un extremo (V_L) y un dominio constante en su otro extremo; el dominio constante de la cadena ligera está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada. Se cree que restos de aminoácidos particulares forman una interfaz entre los dominios variables de cadena ligera y cadena pesada.

La expresión "dominio constante" se refiere a la porción de una molécula de inmunoglobulina que tiene una secuencia de aminoácidos más conservada con respecto a la otra porción de la inmunoglobulina, el dominio variable, que contiene el sitio de unión al antígeno. El dominio constante contiene los dominios C_H1 , C_H2 y C_H3 (colectivamente, CH) de la cadena pesada y el dominio CHL (o CL) de la cadena ligera.

La "región variable" o "dominio variable" de un anticuerpo se refiere a los dominios aminoterminales de la cadena pesada o ligera del anticuerpo. El dominio variable de la cadena pesada puede denominarse " V_H ". El dominio variable de la cadena ligera puede denominarse " V_L ". Estos dominios generalmente son las partes más variables de un anticuerpo y contienen los sitios de unión al antígeno.

El término "variable" se refiere al hecho de que determinadas porciones de los dominios variables difieren extensamente en secuencia entre los anticuerpos y se usan en la unión y especificidad de cada anticuerpo concreto por su antígeno concreto. Sin embargo, la variabilidad no está distribuida uniformemente en todos los dominios variables de anticuerpos. Se concentra en tres segmentos llamados regiones hipervariables (HVR, por sus siglas en inglés), tanto en los dominios variables de cadena ligera como de cadena pesada. Las porciones más altamente conservadas de los dominios variables se denominan regiones marco conservadas (FR, por sus siglas en inglés). Los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras naturales comprenden cada uno cuatro regiones FR, que adoptan en gran parte una configuración de lámina beta, conectadas por tres HVR, que forman bucles que conectan y, en

algunos casos, forman parte de, la estructura de lámina beta. Las HVR en cada cadena se mantienen en estrecha proximidad por las regiones FR y, con las HVR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno de los anticuerpos (véase Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Quinta edición, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). Los dominios constantes no están implicados directamente en la unión de un anticuerpo a un antígeno, sino que presentan diversas funciones efectoras, tales como la participación del anticuerpo en la toxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Las "cadenas ligeras" de anticuerpos (inmunoglobulinas) de cualquier especie de mamífero pueden asignarse a uno de dos tipos claramente distintos, denominados kappa ("κ") y lambda ("λ"), basándose en las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes.

El término "isotipo" o "subclase" de IgG, como se usa en el presente documento, significa cualquiera de las subclases de inmunoglobulinas definidas por las características químicas y antigénicas de sus regiones constantes.

En función de la secuencia de aminoácidos de los dominios constantes de sus cadenas pesadas, los anticuerpos se pueden asignar a diferentes clases. Hay cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de estas pueden subdividirse adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ e IgA₂. Los dominios constantes de cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de inmunoglobulinas se denominan α, γ, ε, y μ, respectivamente. Las estructuras de las subunidades y las configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas y se han descrito generalmente en, por ejemplo, Abbas *et al.* *Cellular and Mol. Immunology*, 4ª ed. (W.B. Saunders, Co., 2000). Un anticuerpo puede ser parte de una molécula de fusión más grande, formada por la asociación covalente o no covalente del anticuerpo con una o más proteínas o péptidos diferentes.

Las expresiones "anticuerpo de longitud completa", "anticuerpo intacto", "anticuerpo completo" se utilizan en el presente documento de manera intercambiable para referirse a un anticuerpo en su forma sustancialmente intacta, no fragmentos de anticuerpos como se define más adelante. Los términos se refieren particularmente a un anticuerpo con cadenas pesadas que contienen una región Fc.

Un "anticuerpo desnudo" para los fines del presente documento es un anticuerpo que no está conjugado con un resto citotóxico o radiomarcador.

Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una porción de un anticuerpo intacto, que comprende preferentemente la región de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el fragmento de anticuerpo descrito en el presente documento es un fragmento de unión a antígeno. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo monocatenario; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

La digestión con papaína de los anticuerpos produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, llamados fragmentos "Fab", cada uno con un solo sitio de unión a antígeno y un fragmento "Fc" residual, cuyo nombre refleja su capacidad para cristalizar con facilidad. El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')₂ que tiene dos sitios de combinación con antígeno y sigue siendo capaz de reticularse con el antígeno.

"Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio de unión a antígeno completo. Una especie de Fv de dos cadenas puede consistir en un dímero de un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera en una asociación fuerte, no covalente. En una especie de Fv monocatenario (scFv), un dominio variable de cadena pesada y uno de cadena ligera se pueden unir covalentemente mediante un enlazador peptídico flexible, de manera que las cadenas ligera y pesada se puedan asociar en una estructura "dimérica" análoga a la de una especie de Fv bicatenario. Es en esta configuración que las tres HVR de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión a antígeno en la superficie del dímero VH-VL. Colectivamente, las seis HVR confieren al anticuerpo especificidad de unión al antígeno. Sin embargo, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende solamente tres HVR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque con una afinidad menor que el sitio de unión completo.

El fragmento Fab contiene los dominios variables de cadena ligera y de cadena pesada y también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab en la adición de unos pocos restos en el extremo carboxi del dominio CH1 de cadena pesada incluyendo una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la denominación en el presente documento para Fab' en el que el uno o más restos de cisteína de los dominios constantes portan un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpo F(ab')₂ originalmente se produjeron como pares de fragmentos Fab' que tienen cisteínas de bisagra entre ellos. También se conocen otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpo.

Los fragmentos de anticuerpo "Fv monocatenario" o "scFv" comprenden los dominios VH y VL de un anticuerpo, en donde estos dominios están presentes en una única cadena polipeptídica. Generalmente, el polipéptido scFv además comprende un enlazador polipeptídico entre los dominios VH y VL que permite que el scFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para una revisión de scFv, véanse, por ejemplo, Pluckthün, en *The Pharmacology of*

Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg y Moore eds., (Springer-Verlag, Nueva York, 1994), págs. 269-315.

El término "diacuerpos" se refiere a fragmentos de anticuerpo con dos sitios de unión a antígeno, cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (VH) conectado con un dominio variable de cadena ligera (VL) en la misma cadena polipeptídica (VH-VL). Usando un enlazador que sea demasiado corto como para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, se fuerza a los dominios a emparejarse con los dominios complementarios de otra cadena y a crear dos sitios de unión a antígeno. Los diacuerpos pueden ser bivalentes o biespecíficos. Se describen diacuerpos con más detalle en, por ejemplo, el documento EP 404.097; el documento WO 1993/01161; Hudson *et al.*, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); y Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). Los triacuerpos y tetracuerpos también se describen en Hudson *et al.*, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003).

La expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, por ejemplo, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones, por ejemplo, mutaciones de origen natural, que pueden estar presentes en cantidades menores. Por lo tanto, el modificador "monoclonal" indica que el carácter del anticuerpo no es una mezcla de anticuerpos aislados. Dicho anticuerpo monoclonal normalmente incluye un anticuerpo que comprende una secuencia polipeptídica que se une a una diana, en donde la secuencia polipeptídica que se une a la diana se obtuvo mediante un proceso que incluye la selección de una única secuencia polipeptídica de unión a la diana de una pluralidad de secuencias polipeptídicas. Por ejemplo, el proceso de selección puede ser la selección de un clon único de una pluralidad de clones, tal como un conjunto de clones de hibridoma, clones de fago o clones de ADN recombinante. Ha de entenderse que una secuencia de unión a la diana seleccionada puede alterarse adicionalmente, por ejemplo, para mejorar la afinidad por la diana, para humanizar la secuencia de unión a la diana, para mejorar su producción en cultivo celular, para reducir su inmunogenicidad *in vivo*, para crear un anticuerpo multiespecífico, etc., y que un anticuerpo que comprende la secuencia de unión a la diana alterada es también un anticuerpo monoclonal. A diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales, que normalmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal de una preparación de anticuerpos monoclonales está dirigido contra un solo determinante de un antígeno. Además de su especificidad, las preparaciones de anticuerpo monoclonal son ventajosas en cuando a que normalmente no están contaminadas con otras inmunoglobulinas.

El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo estando obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo por ningún método en particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales pueden prepararse mediante una diversidad de técnicas, incluyendo, por ejemplo, el método del hibridoma (por ejemplo, Kohler y Milstein, *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo *et al.*, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª ed. 1988); Hammerling *et al.*, en: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, Nueva York, 1981)), métodos de ADN recombinante (véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. N.º 4.816.567), tecnologías de presentación de fagos (véanse, por ejemplo, Clackson *et al.*, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); y Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), y tecnologías para producir anticuerpos humanos o de tipo humano en animales que tienen partes o todos los loci o genes de inmunoglobulina humana que codifican secuencias de inmunoglobulina humana (véanse, por ejemplo, el documento WO 1998/24893; el documento WO 1996/34096; el documento WO 1996/33735; el documento WO 1991/10741; Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); las patentes de los EE.UU. N.º 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; y 5.661.016; Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); y Lonberg *et al.*, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995).

Los anticuerpos monoclonales del presente documento incluyen específicamente anticuerpos "quiméricos", en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a las correspondientes secuencias en los anticuerpos derivados de una especie concreta o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de las cadenas es idéntico a u homólogo a secuencias correspondientes en anticuerpos procedentes de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada (véanse, por ejemplo, la Patente de los EE. UU. N.º 4.816.567; y Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984)). Los anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos PRIMATIZED® en donde la región de unión a antígeno del anticuerpo deriva de un anticuerpo producido, por ejemplo, inmunizando monos macacos con el antígeno de interés.

Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de una inmunoglobulina no humana. Un anticuerpo humanizado puede ser una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor) en la que los restos de una HVR del receptor se reemplazan por restos de una HVR de una especie no humana (anticuerpo donante), tal como un ratón, rata, conejo o primate no humano que tiene la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas. En algunos casos, los restos de la FR de la inmunoglobulina humana se reemplazan por los correspondientes restos no humanos. Además, los anticuerpos

humanizados pueden comprender restos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donante. Estas modificaciones pueden efectuarse para perfeccionar adicionalmente el funcionamiento de los anticuerpos. En general, un anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana o todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también comprenderá opcionalmente, al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), normalmente la de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, véanse, por ejemplo, Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992). Véase también, por ejemplo, Vaswani y Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle y Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); y las patentes de los EE.UU. N.º 6.982.321 y 7.087.409.

Un "anticuerpo humano" es uno que posee una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo producido por un ser humano y/o que se ha fabricado usando cualquiera de las técnicas para fabricar anticuerpos humanos como se desvela en el presente documento. Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que comprende restos de unión a antígeno no humanos. Los anticuerpos humanos se pueden producir también usando diversas técnicas conocidas en la técnica, incluyendo bibliotecas de presentación en fagos. Hoogenboom y Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). Para la preparación de anticuerpos monoclonales también se dispone de los métodos descritos en Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, pág. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). Véase también van Dijk y van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001). Pueden prepararse anticuerpos humanos administrando el antígeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir dichos anticuerpos en respuesta a la exposición a antígenos, pero cuyos loci endógenos se han desactivado, por ejemplo, ratones xenomouse inmunizados (véanse, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N.º 6.075.181 y 6.150.584 referentes a la tecnología XENOMOUSE™). Véase también, por ejemplo, Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006), que se refiere a anticuerpos humanos generados mediante la tecnología de hibridoma de linfocitos B humanos.

Un "anticuerpo dependiente de la especie" es uno que tiene una afinidad de unión más fuerte por un antígeno de una primera especie de mamífero que la que tiene por un homólogo de ese antígeno de una segunda especie de mamífero. Normalmente, el anticuerpo dependiente de la especie "se une específicamente" a un antígeno humano (por ejemplo, tiene un valor de afinidad de unión (Kd) de no más de aproximadamente 1×10^{-7} M, preferentemente no más de aproximadamente 1×10^{-8} M y preferentemente no más de aproximadamente 1×10^{-9} M) pero tiene una afinidad de unión por un homólogo del antígeno de una segunda especie de mamífero no humano que es al menos aproximadamente 50 veces, o al menos aproximadamente 500 veces, o al menos aproximadamente 1000 veces, más débil que su afinidad de unión por el antígeno humano. El anticuerpo dependiente de la especie puede ser cualquiera de los diversos tipos de anticuerpos definidos anteriormente, pero preferentemente es un anticuerpo humanizado o humano.

La expresión "región hipervariable", "HVR", o "HV", cuando se usa en el presente documento, se refiere a las regiones de un dominio variable de anticuerpo que son hipervariables en secuencia y/o forman bucles estructuralmente definidos. Generalmente, los anticuerpos comprenden seis HVR; tres en el VH (H1, H2, H3) y tres en el VL (L1, L2, L3). En anticuerpos naturales, H3 y L3 muestran la mayor diversidad de las seis HVR y se cree que H3 en particular desempeña una función única en conferir una especificidad excelente a los anticuerpos. Véase, por ejemplo, Xu *et al.*, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson y Wu, en *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003). De hecho, los anticuerpos de camélidos de origen natural que consisten en una cadena pesada únicamente son funcionales y estables en ausencia de cadena ligera. Véase, por ejemplo, Hamers-Casterman *et al.*, *Nature* 363:446-448 (1993); Sheriff *et al.*, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

Hay en uso varias delineaciones de HVR y se incluyen en el presente documento. Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de Kabat se basan en la variabilidad de secuencia y son las más comúnmente utilizadas (Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Chothia se refiere, en cambio, a la ubicación de los bucles estructurales (Chothia y Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Las HVR de AbM representan un compromiso entre las CDR de Kabat y los bucles estructurales de Chothia y se usan por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Las HVR "de contacto" se basan en un análisis de las estructuras cristalinas complejas disponibles. Los restos de cada una de estas HVR se indican a continuación.

Bucle	Kabat	AbM	Chothia	Contacto
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Numeración de Kabat)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Numeración de Chothia)

			(continuación)	
<i>Bucle</i>	<i>Kabat</i>	<i>AbM</i>	<i>Chothia</i>	<i>Contacto</i>
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

Las HVR pueden comprender "HVR extendidas" como sigue: 24-36 o 24-34 (L1), 46-56 o 50-56 (L2) y 89-97 u 89-96 (L3) en el VL y 26-35 (H1), 50-65 o 49-65 (H2) y 93-102, 94-102 o 95-102 (H3) en el VH. Los restos del dominio variable se numeran de acuerdo con Kabat *et al.*, citado anteriormente, para cada una de estas definiciones.

Los restos de la "región marco conservada" o "FR" son los restos de dominio variable distintos de los restos de HVR como se define en el presente documento.

La expresión "numeración de restos de dominio variable como en Kabat" o "numeración de posición de aminoácidos como en Kabat", y variaciones de la misma, se refiere al sistema de numeración utilizado para los dominios variables de cadena pesada o los dominios variables de cadena ligera de la compilación de anticuerpos en Kabat *et al.*, citado anteriormente. Usando este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener menos aminoácidos o aminoácidos adicionales correspondientes a un acortamiento o inserción en, una FR o HVR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir una única inserción de aminoácido (resto 52a según Kabat) después del resto 52 de H2 y restos insertados (por ejemplo, restos 82a, 82b y 82c, etc., de acuerdo con Kabat) después del resto 82 de FR de cadena pesada. La numeración de Kabat de los restos puede determinarse para un anticuerpo dado por alineación en las regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada de Kabat "patrón".

El sistema de numeración de Kabat se usa generalmente cuando se hace referencia a un resto en el dominio variable (aproximadamente los restos 1-107 de la cadena ligera y los restos 1-113 de la cadena pesada (por ejemplo, Kabat *et al.*, *Sequences of Immunological Interest*. 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). El "sistema de numeración EU" o "índice EU" se usa generalmente cuando se hace referencia a un resto en una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, el índice EU indicado en Kabat *et al.*, citado anteriormente). El "índice EU como en Kabat" se refiere a la numeración de restos del anticuerpo EU de IgG1 humana.

La expresión "anticuerpos lineales" se refiere a los anticuerpos descritos en Zapata *et al.* (1995 Protein Eng, 8(10):1057-1062). En resumen, estos anticuerpos comprenden un par de segmentos Fd en tándem (VH-CH1-VH-CH1) que, junto con polipéptidos de cadena ligera complementarios, forman un par de regiones de unión a antígeno. Los anticuerpos lineales pueden ser biespecíficos o monoespecíficos.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "se une", "se une específicamente a", o es "específico para" se refieren a interacciones medibles y reproducibles tales como la unión entre una diana y un anticuerpo, que es determinante de la presencia de la diana en presencia de una población heterogénea de moléculas que incluyen moléculas biológicas. Por ejemplo, un anticuerpo que se une a o se une específicamente a una diana (que puede ser un epítipo) es un anticuerpo que se une a esta diana con mayor afinidad, avidez, más fácilmente, y/o con mayor duración que con la que se une a otras dianas. El grado de unión de un anticuerpo a una diana no relacionada es menor de aproximadamente el 10 % de la unión del anticuerpo a la diana según se mide, por ejemplo, mediante radioinmunoensayo (RIA, por sus siglas en inglés). Un anticuerpo que se une específicamente a una diana puede tener una constante de disociación (Kd) de $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$ o $\leq 0,1 \text{ nM}$. Un anticuerpo puede unirse específicamente a un epítipo en una proteína que se conserva entre la proteína de diferentes especies. La unión específica puede incluir, pero no requiere, la unión exclusiva.

"Porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" con respecto a las secuencias polipeptídicas identificadas en el presente documento se define como el porcentaje de restos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a los restos de aminoácidos en el polipéptido que se está comparando, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia y sin tomar en consideración ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. La alineación para determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras que se encuentran dentro de las capacidades del experto en la materia, por ejemplo, usando programas informáticos disponibles de manera pública, tales como los programas BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Los expertos en la materia pueden determinar los parámetros adecuados para medir la alineación, incluyendo cualquier algoritmo necesario para conseguir la alineación máxima sobre toda la longitud de las secuencias que se comparan. A efectos del presente documento, sin embargo, los valores de % de identidad de secuencia de aminoácidos se generan usando el programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2. El programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2 fue programado por Genentech, Inc. y el código fuente, junto con la documentación para usuarios, se han depositado en la Oficina de Derechos de Autor de los Estados Unidos, Washington D.C., 20559, donde está registrada con el N.º de registro de derechos de autor de los EE.UU. TXU510087. El programa ALIGN-2 está disponible al público a través de Genentech, Inc., San Francisco Sur, California. El programa ALIGN-2 debe compilarse para su uso en un sistema operativo UNIX, preferentemente UNIX V4.0D digital. Todos los parámetros de comparación de secuencia se establecen por el programa ALIGN-2 y no varían.

En las situaciones donde se emplea ALIGN-2 para comparaciones de secuencias de aminoácidos, el % de identidad de secuencia de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos A dada para, con o contra una secuencia de aminoácidos B dada (que puede citarse, como alternativa, como una secuencia de aminoácidos dada A que tiene o comprende un determinado % de identidad de secuencia de aminoácidos para, con o contra una secuencia de aminoácidos B dada) se calcula de la siguiente manera:

100 veces la fracción X/Y

donde X es el número de restos de aminoácidos valorados como coincidencias idénticas por el programa de alineación de secuencias ALIGN-2 en la alineación del programa de A y B y donde Y es el número total de restos de aminoácidos en B. Se apreciará que cuando la longitud de la secuencia de aminoácidos A no es igual a la longitud de la secuencia de aminoácidos B, el % de identidad de secuencia de A respecto de B no será igual al % de identidad de secuencia de aminoácidos de B respecto de A. A menos que se indique específicamente lo contrario, todos los valores de % de identidad de secuencia de aminoácidos utilizados en el presente documento se obtienen como se describe en el párrafo inmediatamente anterior usando el programa informático ALIGN-2.

Las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento son secuencias de aminoácidos contiguas a menos que se especifique otra cosa.

El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, terapia de combinación, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

Las expresiones "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" se usan indistintamente en el presente documento, y se refieren a una preparación que se encuentra en una forma tal que permite que sea eficaz la actividad biológica de un principio activo que se encuentra en la misma y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administraría la formulación. Dichas formulaciones son estériles. En una realización preferida, la composición farmacéutica o formulación farmacéutica se administra a un sujeto humano.

Una formulación "estéril" es aséptica o está exenta o esencialmente exenta de todos los microorganismos vivos y sus esporas.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinto del principio activo, que no es tóxico para un sujeto. Un portador farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, un tampón, excipiente, estabilizante o conservante.

Como se usa en el presente documento, "administrar" significa un método para proporcionar una dosis de un compuesto (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y/o un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel)) o una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye un antagonista de unión al eje PD-1 y/o un taxano, que incluye opcionalmente también un agente terapéutico adicional) a un sujeto. Las composiciones utilizadas en los métodos descritos en el presente documento pueden administrarse, por ejemplo, por vía intravítrea, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía intradérmica, por vía percutánea, por vía intraarterial, por vía intraperitoneal, por vía intralesional, por vía intracraneal, por vía intraarticular, por vía intraprostática, por vía intrapleuraleal, por vía intratraqueal, por vía intratecal, por vía intranasal, por vía intravaginal, por vía intrarrectal, por vía tópica, por vía intratumoral, por vía peritoneal, por vía subcutánea, por vía subconjuntiva, por vía intravesicular, por vía mucosa, por vía intrapericárdica, por vía intraumbilical, por vía intraocular, por vía intraorbital, por vía oral, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía periocular, por vía conjuntiva, por vía subtenón, por vía intracameral, por vía subretiniana, por vía retrobulbar, por vía intracanalicular, mediante inhalación, mediante inyección, mediante implante, mediante infusión, mediante infusión continua, mediante perfusión localizada bañando directamente las células diana, mediante catéter, mediante lavado, en cremas o en composiciones lipídicas. Las composiciones utilizadas en los métodos descritos en presente documento también pueden administrarse por vía sistémica o por vía local. El método de administración puede variar dependiendo de diversos factores (por ejemplo, el compuesto o composición que se administra y la gravedad de la afección, enfermedad o trastorno que se esté tratando).

III. Métodos de diagnóstico

La invención proporciona en el presente documento métodos para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que incluye el antagonista de unión al eje PD-1 atezolizumab y el taxano nab-paclitaxel. En el presente documento también se proporcionan métodos de predicción de la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que incluye atezolizumab y nab-paclitaxel. Además, en el presente documento se proporcionan métodos de selección de una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico. El método incluye determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias (IC, por sus siglas en inglés) infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente. También puede incluir determinar la expresión de PD-L1 en células tumorales (TC, por sus

siglas en inglés) en una muestra tumoral obtenida del paciente, CD8 (por ejemplo, expresión de CD8 en una muestra tumoral obtenida del paciente) y/o la presencia de TIL estromáticos (sTIL), por ejemplo, en una muestra tumoral obtenida del paciente. El paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico). En otras palabras, los métodos proporcionados en el presente documento pueden usarse para pacientes sin tratamiento previo, por ejemplo, para seleccionar una terapia de primera línea para el paciente. En algunas realizaciones, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia sin progresión. En otras realizaciones, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia global.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en la muestra identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir si un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en la muestra indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico); y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en la muestra.

Puede usarse cualquier muestra adecuada. Por ejemplo, la muestra puede ser una muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir si un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento

con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico); y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es un TNBC localmente avanzado o metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un

taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

- 5 La invención proporciona un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

- 15 La invención proporciona un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

- 20 La invención proporciona un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

- 30 La invención proporciona un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

- 40 La invención proporciona un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

- 45 La invención proporciona un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

- 50 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

- 60 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 1 % o más, el 2 % o más, el 3 % o más, el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, aproximadamente el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden de aproximadamente el 1 % a menos de aproximadamente el 5 % (por ejemplo, del 1 % al 4,9 %, del 1 % al 4,5 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 3,5 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2,5 % o del 1 % al 2 %) de la muestra tumoral.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 1 % o más, el 2 % o más, el 3 % o más, el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, aproximadamente el 99 % o más, o el 100 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 1 % a menos de aproximadamente el 5 % (por ejemplo, del 1 % al 4,9 %, del 1 % al 4,5 %, del

1 % al 4 %, del 1 % al 3,5 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2,5 % o del 1 % al 2 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral.

En otros ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 5 % o más de la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden de aproximadamente el 5 % a menos de aproximadamente el 10 % (por ejemplo, del 5 % al 9,5 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8,5 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7,5 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6,5 %, del 5 % al 6 %, del 5 % al 5,5 %, del 6 % al 9,5 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8,5 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 7,5 %, del 6 % al 7 %, del 6 % al 6,5 %, del 7 % al 9,5 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 7,5 %, del 8 % al 9,5 %, del 8 % al 9 % o del 8 % al 8,5 %) de la muestra tumoral.

En otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 5 % o más de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 5 % a menos de aproximadamente el 10 % (por ejemplo, del 5 % al 9,5 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8,5 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7,5 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6,5 %, del 5 % al 6 %, del 5 % al 5,5 %, del 6 % al 9,5 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8,5 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 7,5 %, del 6 % al 7 %, del 6 % al 6,5 %, del 7 % al 9,5 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 7,5 %, del 8 % al 9,5 %, del 8 % al 9 % o del 8 % al 8,5 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral.

En aún otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 10 % o más (por ejemplo, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En aún otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 10 % o más (por ejemplo, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral.

En otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 50 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 50 % o más, el 51 % o más, el 52 % o más, el 53 % o más, el 54 % o más, el 55 % o más, el 56 % o más, el 57 % o más, el 58 % o más, el 59 % o más, el 60 % o más, el 61 % o más, el 62 % o más, el 63 % o más, el 64 % o más, el 65 % o más, el 66 % o más, el 67 % o más, el 68 % o más, el 69 % o más, el 70 % o más, el 71 % o más, el 72 % o más, el 73 % o más, el 74 % o más, el 75 % o más, el 76 % o más, el 77 % o más, el 78 % o más, el 79 % o más, el 80 % o más, el 81 % o más, el 82 % o más, el 83 % o más, el 84 % o más, el 85 % o más, el 86 % o más, el 87 % o más, el 88 % o más, el 89 % o más, el 90 % o más, el 91 % o más, el 92 % o más, el 93 % o más, el 94 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, o el 99 % o más) de las células tumorales en la muestra tumoral y/o un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 10 % o más (por ejemplo, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

Ha de entenderse que en cualquiera de los métodos anteriores, el porcentaje de la muestra tumoral compuesto por

células inmunitarias infiltrantes de tumores puede ser en términos del porcentaje de área tumoral cubierta por células inmunitarias infiltrantes de tumores en una sección de la muestra tumoral obtenida del paciente, por ejemplo, según se evalúa mediante IHQ usando un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, el anticuerpo SP142). Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 (por ejemplo, la Tabla 5).

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir si un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico); y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es un TNBC localmente avanzado o metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado

anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

5 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

15 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

25 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

35 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

40 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

50 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

60 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

65 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a)

determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que una muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 1 % o más, el 2 % o más, el 3 % o más, el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o

más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 51 % o más, el 52 % o más, el 53 % o más, el 54 % o más, el 55 % o más, el 56 % o más, el 57 % o más, el 58 % o más, el 59 % o más, el 60 % o más, el 61 % o más, el 62 % o más, el 63 % o más, el 64 % o más, el 65 % o más, el 66 % o más, el 67 % o más, el 68 % o más, el 69 % o más, el 70 % o más, el 71 % o más, el 72 % o más, el 73 % o más, el 74 % o más, el 75 % o más, el 76 % o más, el 77 % o más, el 78 % o más, el 79 % o más, el 80 % o más, el 81 % o más, el 82 % o más, el 83 % o más, el 84 % o más, el 85 % o más, el 86 % o más, el 87 % o más, el 88 % o más, el 89 % o más, el 90 % o más, el 91 % o más, el 92 % o más, el 93 % o más, el 94 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, o el 99 % o más) de las células tumorales en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos ejemplos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 1 % a menos de aproximadamente el 5 % (por ejemplo, del 1 % al 4,9 %, del 1 % al 4,5 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 3,5 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2,5 % o del 1 % al 2 %) de las células tumorales en la muestra tumoral. En otros ejemplos, se ha determinado que una muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en menos de aproximadamente el 1 % de las células tumorales en la muestra tumoral.

En otros ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 5 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos ejemplos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 5 % a menos del 50 % (por ejemplo, del 5 % al 49,5 %, del 5 % al 45 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 35 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 25 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 15 %, del 5 % al 10 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6 %, del 10 % al 49,5 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 35 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 20 %, del 10 % al 15 %, del 15 % al 49,5 %, del 15 % al 45 %, del 15 % al 40 %, del 15 % al 35 %, del 15 % al 30 %, del 15 % al 30 %, del 15 % al 25 %, del 15 % al 20 %, del 20 % al 49,5 %, del 20 % al 45 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 35 %, del 20 % al 30 %, del 20 % al 25 %, del 25 % al 49,5 %, del 25 % al 45 %, del 25 % al 40 %, del 25 % al 35 %, del 25 % al 30 %, del 30 % al 49,5 %, del 30 % al 45 %, del 30 % al 40 %, del 30 % al 35 %, del 35 % al 49,5 %, del 35 % al 45 %, del 35 % al 40 %, del 40 % al 49,5 %, del 40 % al 45 %, o del 45 % al 49,5 %) de las células tumorales en la muestra tumoral.

En otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 50 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 50 % o más, el 51 % o más, el 52 % o más, el 53 % o más, el 54 % o más, el 55 % o más, el 56 % o más, el 57 % o más, el 58 % o más, el 59 % o más, el 60 % o más, el 61 % o más, el 62 % o más, el 63 % o más, el 64 % o más, el 65 % o más, el 66 % o más, el 67 % o más, el 68 % o más, el 69 % o más, el 70 % o más, el 71 % o más, el 72 % o más, el 73 % o más, el 74 % o más, el 75 % o más, el 76 % o más, el 77 % o más, el 78 % o más, el 79 % o más, el 80 % o más, el 81 % o más, el 82 % o más, el 83 % o más, el 84 % o más, el 85 % o más, el 86 % o más, el 87 % o más, el 88 % o más, el 89 % o más, el 90 % o más, el 91 % o más, el 92 % o más, el 93 % o más, el 94 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, o el 99 % o más) de las células tumorales en la muestra tumoral. En algunos ejemplos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 % (por ejemplo, del 50 % al 99 %, del 50 % al 95 %, del 50 % al 90 %, del 50 % al 85 %, del 50 % al 80 %, del 50 % al 75 %, del 50 % al 70 %, del 50 % al 65 %, del 50 % al 60 %, del 50 % al 55 %, del 55 % al 99 %, del 55 % al 95 %, del 55 % al 90 %, del 55 % al 85 %, del 55 % al 80 %, del 55 % al 75 %, del 55 % al 70 %, del 55 % al 65 %, del 55 % al 60 %, del 60 % al 99 %, del 60 % al 95 %, del 60 % al 90 %, del 60 % al 85 %, del 60 % al 80 %, del 60 % al 75 %, del 60 % al 70 %, del 60 % al 65 %, del 65 % al 99 %, del 65 % al 95 %, del 65 % al 90 %, del 65 % al 85 %, del 65 % al 80 %, del 65 % al 75 %, del 65 % al 70 %, del 70 % al 99 %, del 70 % al 95 %, del 70 % al 90 %, del 70 % al 85 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 75 %, del 75 % al 99 %, del 75 % al 95 %, del 75 % al 90 %, del 75 % al 85 %, del 75 % al 80 %, del 80 % al 99 %, del 80 % al 95 %, del 80 % al 90 %, del 80 % al 85 %, del 85 % al 99 %, del 85 % al 95 %, del 85 % al 90 %, del 90 % al 99 % o del 90 % al 95 %) de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o

aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir si un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico); y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede incluir la determinar la presencia y/o el nivel de expresión de dos o más de PD-L1, CD8 y sTIL. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método incluye determinar la presencia y/o el nivel de expresión de PD-L1 y CD8. En otra realización, el método incluye determinar la presencia y/o el nivel de expresión de PD-L1 y sTIL. En otro ejemplo, el método incluye determinar la presencia y/o el nivel de expresión de CD8 y sTIL. En otra realización, el método incluye determinar la presencia y/o el nivel de expresión de PD-L1, CD8 y sTIL.

En algunos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico puede ser un TNBC localmente avanzado o metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente

que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel

de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más,

aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 1,75 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 1,75 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 1,75 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 1,75 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8

en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores comprende aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,55 % o más, aproximadamente el 0,6 % o más, aproximadamente el 0,65 % o más, aproximadamente el 0,7 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 0,8 % o más, aproximadamente el 0,85 % o más, aproximadamente el 0,9 % o más, aproximadamente el 0,95 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,05 % o más, aproximadamente el 1,1 % o más, aproximadamente el 1,2 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,3 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,4 % o más, aproximadamente el 1,45 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 1,55 % o más, aproximadamente el 1,6 % o más, aproximadamente el 1,65 % o más, aproximadamente el 1,7 % o más, aproximadamente el 1,75 % o más, aproximadamente el 1,8 % o más, aproximadamente el 1,85 % o más, aproximadamente el 1,9 % o más,

	aproximadamente el 1,95 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,1 % o más,
	aproximadamente el 2,2 % o más, aproximadamente el 2,3 % o más, aproximadamente el 2,4 % o más,
	aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,6 % o más, aproximadamente el 2,7 % o más,
	aproximadamente el 2,8 % o más, aproximadamente el 2,9 % o más, aproximadamente el 3 % o más,
5	aproximadamente el 3,1 % o más, aproximadamente el 3,2 % o más, aproximadamente el 3,3 % o más,
	aproximadamente el 3,4 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,6 % o más,
	aproximadamente el 3,7 % o más, aproximadamente el 3,8 % o más, aproximadamente el 3,9 % o más,
	aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,1 % o más, aproximadamente el 4,2 % o más,
	aproximadamente el 4,3 % o más, aproximadamente el 4,4 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más,
10	aproximadamente el 4,6 % o más, aproximadamente el 4,7 % o más, aproximadamente el 4,8 % o más,
	aproximadamente el 4,9 % o más, aproximadamente el 5 % o más, aproximadamente el 5,5 % o más,
	aproximadamente el 6 % o más, aproximadamente el 6,5 % o más, aproximadamente el 7 % o más, aproximadamente el 7,5 % o más, aproximadamente el 8 % o más, aproximadamente el 8,5 % o más, aproximadamente el 9 % o más,
15	aproximadamente el 9,5 % o más, aproximadamente el 10 % o más, aproximadamente el 10,5 % o más,
	aproximadamente el 11 % o más, aproximadamente el 11,5 % o más, aproximadamente el 12 % o más,
	aproximadamente el 12,5 % o más, aproximadamente el 13 % o más, aproximadamente el 13,5 % o más,
	aproximadamente el 14 % o más, aproximadamente el 14,5 % o más, aproximadamente el 15 % o más,
	aproximadamente el 15,5 % o más, aproximadamente el 16 % o más, aproximadamente el 16,5 % o más,
	aproximadamente el 17 % o más, aproximadamente el 17,5 % o más, aproximadamente el 18 % o más,
20	aproximadamente el 18,5 % o más, aproximadamente el 19 % o más, aproximadamente el 19,5 % o más,
	aproximadamente el 20 % o más, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 % o más, aproximadamente el 23 % o más, aproximadamente el 24 % o más, aproximadamente el 25 % o más, aproximadamente el 26 % o más,
	aproximadamente el 27 % o más, aproximadamente el 28 % o más, aproximadamente el 29 % o más,
	aproximadamente el 30 % o más, aproximadamente el 31 % o más, aproximadamente el 32 % o más,
25	aproximadamente el 33 % o más, aproximadamente el 34 % o más, aproximadamente el 35 % o más,
	aproximadamente el 36 % o más, aproximadamente el 37 % o más, aproximadamente el 38 % o más,
	aproximadamente el 39 % o más, aproximadamente el 40 % o más, aproximadamente el 41 % o más,
	aproximadamente el 42 % o más, aproximadamente el 43 % o más, aproximadamente el 44 % o más,
	aproximadamente el 45 % o más, aproximadamente el 46 % o más, aproximadamente el 47 % o más,
30	aproximadamente el 48 % o más, aproximadamente el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más,
	aproximadamente el 51 % o más, aproximadamente el 52 % o más, aproximadamente el 53 % o más,
	aproximadamente el 54 % o más, aproximadamente el 55 % o más, aproximadamente el 56 % o más,
	aproximadamente el 57 % o más, aproximadamente el 58 % o más, aproximadamente el 59 % o más,
	aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 61 % o más, aproximadamente el 62 % o más,
35	aproximadamente el 63 % o más, aproximadamente el 64 % o más, aproximadamente el 65 % o más,
	aproximadamente el 66 % o más, aproximadamente el 67 % o más, aproximadamente el 68 % o más,
	aproximadamente el 69 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 71 % o más,
	aproximadamente el 72 % o más, aproximadamente el 73 % o más, aproximadamente el 74 % o más,
	aproximadamente el 75 % o más, aproximadamente el 76 % o más, aproximadamente el 77 % o más,
40	aproximadamente el 78 % o más, aproximadamente el 79 % o más, aproximadamente el 80 % o más,
	aproximadamente el 81 % o más, aproximadamente el 82 % o más, aproximadamente el 83 % o más,
	aproximadamente el 84 % o más, aproximadamente el 85 % o más, aproximadamente el 86 % o más,
	aproximadamente el 87 % o más, aproximadamente el 88 % o más, aproximadamente el 89 % o más,
	aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 91 % o más, aproximadamente el 92 % o más,
45	aproximadamente el 93 % o más, aproximadamente el 94 % o más, aproximadamente el 95 % o más,
	aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, o aproximadamente el 99 % o más) de la muestra tumoral.

Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente del 0,5 % al 50 %, del 0,5 % al 45 %, del 0,5 % al 40 %, del 0,5 % al 35 %, del 0,5 % al 30 %, del 0,5 % al 25 %, del 0,5 % al 20 %, del 0,5 % al 15 %, del 0,5 % al 10 %, del 0,5 % al 9 %, del 0,5 % al 8 %, del 0,5 % al 7 %, del 0,5 % al 6 %, del 0,5 % al 5 %, del 0,5 % al 4 %, del 0,5 % al 3 %, del 0,5 % al 2 %, del 0,5 % al 1 %, del 1 % al 50 %, del 1 % al 40 %, del 1 % al 35 %, del 1 % al 30 %, del 1 % al 25 %, del 1 % al 20 %, del 1 % al 15 %, del 1 % al 10 %, del 1 % al 9 %, del 1 % al 8 %, del 1 % al 7 %, del 1 % al 6 %, del 1 % al 5 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2 %, del 1,35 % al 50 %, del 1,35 % al 45 %, del 1,35 % al 40 %, del 1,35 % al 35 %, del 1,35 % al 30 %, del 1,35 % al 30 %, del 1,35 % al 25 %, del 1,35 % al 20 %, del 1,35 % al 15 %, del 1,35 % al 10 %, del 1,35 % al 9 %, del 1,35 % al 8 %, del 1,35 % al 7 %, del 1,35 % al 6 %, del 1,35 % al 5 %, del 1,35 % al 4 %, del 1,35 % al 3 %, del 1,35 % al 2 %, del 1,5 % al 50 %, del 1,5 % al 45 %, del 1,5 % al 40 %, del 1,5 % al 35 %, del 1,5 % al 30 %, del 1,5 % al 30 %, del 1,5 % al 25 %, del 1,5 % al 20 %, del 1,5 % al 15 %, del 1,5 % al 10 %, del 1,5 % al 9 %, del 1,5 % al 8 %, del 1,5 % al 7 %, del 1,5 % al 6 %, del 1,5 % al 5 %, del 1,5 % al 4 %, del 1,5 % al 3 %, del 1,5 % al 2 %, del 2 % al 50 %, del 2 % al 45 %, del 2 % al 40 %, del 2 % al 35 %, del 2 % al 30 %, del 2 % al 25 %, del 2 % al 20 %, del 2 % al 15 %, del 2 % al 10 %, del 2 % al 9 %, del 2 % al 8 %, del 2 % al 7 %, del 2 % al 6 %, del 2 % al 5 %, del 2 % al 4 %, del 2 % al 3 %, del 3 % al 50 %, del 3 % al 45 %, del 3 % al 40 %, del 3 % al 35 %, del 3 % al 30 %, del 3 % al 25 %, del 3 % al 20 %, del 3 % al 15 %, del 3 % al 10 %, del 3 % al 9 %, del 3 % al 8 %, del 3 % al 7 %, del 3 % al 6 %, del 3 % al 5 %, del 3 % al 4 %,

del 4 % al 50 %, del 4 % al 45 %, del 4 % al 40 %, del 4 % al 35 %, del 4 % al 30 %, del 4 % al 25 %, del 4 % al 20 %, del 4 % al 15 %, del 4 % al 10 %, del 4 % al 9 %, del 4 % al 8 %, del 4 % al 7 %, del 4 % al 6 %, del 4 % al 5 %, del 5 % al 50 %, del 5 % al 45 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 35 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 25 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 15 %, del 5 % al 10 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6 %, del 6 % al 50 %, del 6 % al 45 %, del 6 % al 40 %, del 6 % al 35 %, del 6 % al 30 %, del 6 % al 25 %, del 6 % al 20 %, del 6 % al 15 %, del 6 % al 10 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 7 %, del 7 % al 50 %, del 7 % al 45 %, del 7 % al 40 %, del 7 % al 35 %, del 7 % al 30 %, del 7 % al 25 %, del 7 % al 20 %, del 7 % al 15 %, del 7 % al 10 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 8 %, del 8 % al 50 %, del 8 % al 45 %, del 8 % al 40 %, del 8 % al 35 %, del 8 % al 30 %, del 8 % al 25 %, del 8 % al 20 %, del 8 % al 15 %, del 8 % al 10 %, del 8 % al 9 %, del 9 % al 50 %, del 9 % al 45 %, del 9 % al 40 %, del 9 % al 35 %, del 9 % al 30 %, del 9 % al 25 %, del 9 % al 20 %, del 9 % al 15 %, del 9 % al 10 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 45 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 35 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 20 % o del 10 % al 15 % de la muestra tumoral.

Ha de entenderse que en cualquiera de los métodos anteriores, el porcentaje de la muestra tumoral compuesto por células inmunitarias infiltrantes de tumores puede ser en términos del porcentaje de área tumoral cubierta por células inmunitarias infiltrantes de tumores que expresan CD8 (por ejemplo, linfocitos T) en una sección de la muestra tumoral. En otros ejemplos, el porcentaje de células inmunitarias infiltrantes de tumores que expresan CD8 (por ejemplo, linfocitos T) con respecto al número total de células inmunitarias infiltrantes de tumores puede usarse como biomarcador.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir si un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico); y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es un TNBC localmente avanzado o metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una

muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) para el paciente en función del porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el

cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel para el paciente en función del porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para identificar a un paciente

que padece un TNBC metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC localmente avanzado responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para predecir la probabilidad de que un paciente que padece un TNBC metastásico responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, comprendiendo el método determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral indica que es probable que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico; y (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel para el paciente en función del porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más, aproximadamente el 5,5 % o más, aproximadamente el 6 % o más, aproximadamente el 6,5 % o más, aproximadamente el 7 % o más, aproximadamente el 7,5 % o más, aproximadamente el 8 % o más, aproximadamente el 8,5 % o más, aproximadamente el 9 % o más, aproximadamente el 9,5 % o más, aproximadamente el 10 % o más, aproximadamente el 10,5 % o más, aproximadamente el 11 % o más, aproximadamente el 11,5 % o más, aproximadamente el 12 % o más, aproximadamente el 12,5 % o más, aproximadamente el 13 % o más, aproximadamente el 13,5 % o más, aproximadamente el 14 % o más, aproximadamente el 14,5 % o más, aproximadamente el 15 % o más, aproximadamente el 15,5 % o más, aproximadamente el 16 % o más, aproximadamente el 16,5 % o más, aproximadamente el 17 % o más, aproximadamente el 17,5 % o más, aproximadamente el 18 % o más, aproximadamente el 18,5 % o más, aproximadamente el 19 % o más, aproximadamente el 19,5 % o más, aproximadamente el 20 % o más, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 % o más, aproximadamente el 23 % o más, aproximadamente el 24 % o más, aproximadamente el 25 % o más, aproximadamente el 26 % o más, aproximadamente el 27 % o más, aproximadamente el 28 % o más, aproximadamente el 29 % o más, aproximadamente el 30 % o más, aproximadamente el 31 % o más, aproximadamente el 32 % o más, aproximadamente el 33 % o más, aproximadamente el 34 % o más, aproximadamente el 35 % o más, aproximadamente el 36 % o más, aproximadamente el 37 % o más, aproximadamente el 38 % o más, aproximadamente el 39 % o más, aproximadamente el 40 % o más, aproximadamente el 41 % o más, aproximadamente el 42 % o más, aproximadamente el 43 % o más, aproximadamente el 44 % o más, aproximadamente el 45 % o más,

aproximadamente el 46 % o más, aproximadamente el 47 % o más, aproximadamente el 48 % o más,
aproximadamente el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 51 % o más,
aproximadamente el 52 % o más, aproximadamente el 53 % o más, aproximadamente el 54 % o más,
aproximadamente el 55 % o más, aproximadamente el 56 % o más, aproximadamente el 57 % o más,
5 aproximadamente el 58 % o más, aproximadamente el 59 % o más, aproximadamente el 60 % o más,
aproximadamente el 61 % o más, aproximadamente el 62 % o más, aproximadamente el 63 % o más,
aproximadamente el 64 % o más, aproximadamente el 65 % o más, aproximadamente el 66 % o más,
aproximadamente el 67 % o más, aproximadamente el 68 % o más, aproximadamente el 69 % o más,
aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 71 % o más, aproximadamente el 72 % o más,
10 aproximadamente el 73 % o más, aproximadamente el 74 % o más, aproximadamente el 75 % o más,
aproximadamente el 76 % o más, aproximadamente el 77 % o más, aproximadamente el 78 % o más,
aproximadamente el 79 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 81 % o más,
aproximadamente el 82 % o más, aproximadamente el 83 % o más, aproximadamente el 84 % o más,
aproximadamente el 85 % o más, aproximadamente el 86 % o más, aproximadamente el 87 % o más,
15 aproximadamente el 88 % o más, aproximadamente el 89 % o más, aproximadamente el 90 % o más,
aproximadamente el 91 % o más, aproximadamente el 92 % o más, aproximadamente el 93 % o más,
aproximadamente el 94 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 96 % o más,
aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, o aproximadamente el 99 % o más) de la muestra
tumoral.

20 Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el
presente documento, el porcentaje de sTIL es aproximadamente del 5 % al 50 %, del 5 % al 45 %, del 5 % al 40 %,
del 5 % al 35 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 25 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 15 %, del 5 % al 10 %, del 5 % al 9 %,
25 del 5 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6 %, del 6 % al 50 %, del 6 % al 45 %, del 6 % al 40 %, del 6 % al 35 %, del
6 % al 30 %, del 6 % al 25 %, del 6 % al 20 %, del 6 % al 15 %, del 6 % al 10 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8 %, del
6 % al 7 %, del 7 % al 50 %, del 7 % al 45 %, del 7 % al 40 %, del 7 % al 35 %, del 7 % al 30 %, del 7 % al 25 %, del
7 % al 20 %, del 7 % al 15 %, del 7 % al 10 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 8 %, del 8 % al 50 %, del 8 % al 45 %, del
8 % al 40 %, del 8 % al 35 %, del 8 % al 30 %, del 8 % al 25 %, del 8 % al 20 %, del 8 % al 15 %, del 8 % al 10 %, del
8 % al 9 %, del 9 % al 50 %, del 9 % al 45 %, del 9 % al 40 %, del 9 % al 35 %, del 9 % al 30 %, del 9 % al 25 %, del
30 9 % al 20 %, del 9 % al 15 %, del 9 % al 10 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 45 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 35 %, del
10 % al 30 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 20 % o del 10 % al 15 % de la muestra tumoral.

Ha de entenderse que en cualquiera de los métodos anteriores, el porcentaje de sTIL de la muestra tumoral puede ser
el área ocupada por células inflamatorias mononucleares sobre el área estromática intratumoral total. El porcentaje de
35 sTIL puede evaluarse usando cualquier enfoque adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, como se describe en
Salgado *et al. Annals of Oncology* 26:259-271, 2015.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento,
40 el paciente no ha recibido quimioterapia anterior o terapia sistémica dirigida para el TNBC localmente avanzado o
metastásico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el paciente no ha recibido quimioterapia anterior o terapia
sistémica dirigida para el TNBC inoperable localmente avanzado o metastásico. En algunas realizaciones, el paciente
no ha recibido quimioterapia anterior o terapia sistémica dirigida para el TNBC inoperable localmente avanzado. En
otras realizaciones, el paciente no ha recibido quimioterapia anterior o terapia sistémica dirigida para el TNBC
inoperable metastásico.

45 En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento,
el TNBC localmente avanzado es irresecable.

50 En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento,
la muestra tumoral es una muestra tumoral fijada en formol e incluida en parafina (FFIP), una muestra tumoral de
archivo, una muestra tumoral en fresco o una muestra tumoral congelada.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el antagonista
de unión a PD-1 es un antagonista de unión a PD-1 humano, tal como un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo,
55 atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1. En algunos ejemplos y en los métodos reivindicados, el antagonista de unión
a PD-1 comprendido en la terapia contra el cáncer es atezolizumab.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento y en los métodos
reivindicados, el taxano es nab-paclitaxel.

60 En otros ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el taxano es
paclitaxel.

65 En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento,
la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de
supervivencia sin progresión. Por ejemplo, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un

antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) puede aumentar la supervivencia sin progresión del paciente en aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 2,5 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 3,5 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 4,5 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 5,5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 6,5 meses, aproximadamente 7 meses o más, en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1. En un ejemplo, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) puede aumentar la supervivencia sin progresión del paciente en aproximadamente 2,5 meses en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia global. Por ejemplo, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) puede aumentar la supervivencia global del paciente en aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses o más, en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1. En un ejemplo, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) puede aumentar la supervivencia global del paciente en aproximadamente 7 meses en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de tasa de respuesta global.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de tasa de respuesta completa.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de tasa de respuesta parcial.

La presencia y/o el nivel de expresión de cualquiera de los biomarcadores descritos anteriormente (incluyendo PD-L1 (por ejemplo, expresión de PD-L1, por ejemplo, en células inmunitarias infiltrantes de tumores (IC) en una muestra tumoral obtenida del paciente y/o la expresión de PD-L1 en células tumorales (TC) en una muestra tumoral obtenida del paciente), CD8 (por ejemplo, expresión de CD8 en una muestra tumoral obtenida del paciente) y/o la presencia de TIL estromáticos (sTIL), por ejemplo, en una muestra tumoral obtenida del paciente) pueden evaluarse cualitativa y/o cuantitativamente basándose en cualquier criterio adecuado conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, ADN, ARNm, ADNc, proteínas, fragmentos de proteínas y/o número de copias de genes. Las metodologías para medir dichos biomarcadores se conocen en la técnica y el experto en la materia las comprende, incluyendo, pero sin limitación, IHQ, análisis por transferencia Western, inmunoprecipitación, ensayos de unión molecular, ELISA, ELIFA, clasificación celular activada por fluorescencia ("FACS", por sus siglas en inglés), MassARRAY, proteómica, ensayos cuantitativos basados en sangre (por ejemplo, ELISA en suero), ensayos bioquímicos de actividad enzimática, hibridación *in situ* (ISH, por sus siglas en inglés), hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés), análisis de Southern, análisis de Northern, secuenciación de todo el genoma, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) incluyendo PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR, por sus siglas en inglés) y otros métodos de detección de tipo amplificación, tales como, por ejemplo, ADN ramificado, SISBA, TMA y similares, RNAseq, análisis de micromatrices, determinación de perfiles de expresión génica, secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) y/o análisis en serie de la expresión génica ("SAGE", por sus siglas en inglés), así como uno cualquiera de la amplia diversidad de ensayos que pueden realizarse mediante análisis de proteínas, genes y/o matrices de tejidos. Se encuentran protocolos típicos para evaluar el estado de genes y productos génicos, por ejemplo, en Ausubel *et al.* eds. (*Current Protocols In Molecular Biology*, 1995), Unidades 2 (transferencia Northern), 4 (transferencia Southern), 15 (Inmunotransferencia) y 18 (análisis por PCR). También pueden usarse ensayos multiplexados, tales como los disponibles de Rules Based Medicine o Meso Scale Discovery ("MSD", por sus siglas en inglés).

El nivel de expresión de un biomarcador puede ser un nivel de expresión de proteína. Por ejemplo, uno de los métodos

anteriores puede comprender poner en contacto la muestra con anticuerpos que se unen específicamente a un biomarcador descrito en el presente documento en condiciones que permitan la unión del biomarcador y detectar si se forma un complejo entre los anticuerpos y el biomarcador. Dicho método puede ser un método *in vitro* o *in vivo*. En algunos ejemplos de los métodos proporcionados o desvelados en el presente documento, puede usarse un anticuerpo para seleccionar pacientes elegibles para el tratamiento con una terapia contra el cáncer que incluye un antagonista de unión al eje PD-1, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, un biomarcador para la selección de individuos.

Puede usarse cualquier método de medición de los niveles de expresión de proteínas conocidos en la técnica o proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, se determina un nivel de expresión de proteína de un biomarcador usando un método seleccionado del grupo que consiste en inmunohistoquímica (IHQ), citometría de flujo (por ejemplo, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS™)), transferencia Western, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), inmunoprecipitación, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo, transferencia puntual, métodos de inmunodetección, HPLC, resonancia de plasmón superficial, espectroscopia óptica, espectrometría de masas y HPLC.

El nivel de expresión de proteína del biomarcador puede determinarse en células inmunitarias infiltrantes de tumores. El nivel de expresión de proteína del biomarcador puede determinarse en células tumorales. El nivel de expresión de proteína del biomarcador puede determinarse en células inmunitarias infiltrantes de tumores y/o en células tumorales. El nivel de expresión de proteína del biomarcador puede determinarse en células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés).

La presencia y/o el nivel/cantidad de expresión de una proteína biomarcadora en una muestra puede determinarse usando IHQ y protocolos de tinción. Se ha demostrado que la tinción por IHQ de secciones de tejido un método fiable para determinar o detectar la presencia de proteínas en una muestra. En los métodos reivindicados, el biomarcador es PD-L1. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos, ensayos y/o kits desvelados en el presente documento, el biomarcador es uno o más de los productos de expresión de proteínas de PD-L1 o CD8. Un nivel de expresión de biomarcador puede determinarse usando un método que comprende: (a) realizar un análisis por IHQ de una muestra (tal como una muestra tumoral obtenida de un paciente) con un anticuerpo; y (b) determinar el nivel de expresión de un biomarcador en la muestra. La intensidad de la tinción por IHQ puede determinarse con respecto a una referencia. La referencia puede ser un valor de referencia. La referencia puede ser una muestra de referencia (por ejemplo, una muestra de tinción de estirpe celular de control, una muestra tisular de un paciente no canceroso o una muestra tumoral que se determina que es negativa para el biomarcador de interés).

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se determina usando IHQ. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se detecta usando un anticuerpo anti-PD-L1. Puede usarse cualquier anticuerpo anti-PD-L1 adecuado. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es SP142.

En otro ejemplo, el nivel de expresión de proteína de CD8 se determina usando IHQ. Por ejemplo, el nivel de expresión de proteína de CD8 puede detectarse usando un anticuerpo anti-CD8. Puede usarse cualquier anticuerpo anti-CD8 adecuado.

La IHQ puede realizarse en combinación con técnicas adicionales tales como tinción morfológica y/o hibridación *in situ* (por ejemplo, ISH). Existen dos métodos generales de IHQ disponibles; ensayos directos e indirectos. De acuerdo con el primer ensayo, la unión del anticuerpo al antígeno diana se determina directamente. Este ensayo directo usa un reactivo marcado, tal como un marcador fluorescente o un anticuerpo primario marcado con una enzima, que puede visualizarse sin interacción adicional con los anticuerpos. En un ensayo indirecto habitual, el anticuerpo primario no conjugado se une al antígeno y después un anticuerpo secundario marcado se une al anticuerpo primario. Cuando el anticuerpo secundario se conjuga con un marcador enzimático, se añade un sustrato cromogénico o fluorogénico para permitir la visualización del antígeno. La amplificación de la señal se produce porque varios anticuerpos secundarios pueden reaccionar con diferentes epítopos en el anticuerpo primario.

El anticuerpo primario y/o secundario utilizados para IHQ normalmente se marcarán con un resto detectable. Existen numerosos marcadores disponibles que generalmente pueden agruparse en las siguientes categorías: a) radioisótopos, tales como ^{35}S , ^{14}C , ^{125}I , ^3H y ^{131}I ; (b) partículas de oro coloidal; (c) marcadores fluorescentes que incluyen, pero sin limitación, quelatos de tierras raras (quelatos de europio), Rojo Texas, rodamina, fluoresceína, dansilo, lisamina, umbeliferona, ficocriterina, ficocianina o fluoróforos disponibles en el mercado tales como SPECTRUM ORANGE7 y SPECTRUM GREEN7 y/o derivados de uno cualquiera o más de los anteriores; (d) existen diversos marcadores enzima-sustrato disponibles y la patente de los EE.UU. N.º 4.275.149 proporciona una revisión de algunos de ellos. Los ejemplos de marcadores enzimáticos incluyen luciferasas (por ejemplo, luciferasa de luciérnaga y luciferasa bacteriana; véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. N.º 4.737.456), luciferina, 2,3-dihidrotalazinadionas, malato deshidrogenasa, ureasa, peroxidasa tal como peroxidasa de rábano picante (HRPO, por sus siglas en inglés), fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, glucoamilasa, lisozima, sacárido oxidasas (por ejemplo, glucosa oxidasas, galactosa oxidasas y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), oxidasas heterocíclicas (tales como uricasa y xantina oxidasas), lactoperoxidasa, microperoxidasa y similares.

Los ejemplos de combinaciones enzima-sustrato incluyen, por ejemplo, peroxidasa de rábano picante (HRPO) con peroxidasa de hidrógeno como sustrato; fosfatasa alcalina (AP, por sus siglas en inglés) con fosfato de para-nitrofenilo como sustrato cromogénico; y β -D-galactosidasa (β -D-Gal) con un sustrato cromogénico (por ejemplo, p-nitrofenil- β -D-galactosidasa) o sustrato fluorogénico (por ejemplo, 4-metilumbeliferil- β -D-galactosidasa). Para una revisión general de estos, véanse, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N.º 4.275.149 y 4.318.980.

Las muestras pueden prepararse, por ejemplo, manualmente o usando un instrumento de tinción automatizado (por ejemplo, un instrumento Ventana BenchMark XT o Benchmark ULTRA). Las muestras preparadas de este modo pueden montarse y cubrirse con cubreobjetos. Después se determina la evaluación del portaobjetos, por ejemplo, usando un microscopio y pueden emplearse criterios de intensidad de tinción, utilizados rutinariamente en la técnica. Ha de entenderse que cuando las células y/o el tejido de un tumor se examinan usando IHQ, la tinción puede determinarse o evaluarse en una o más células tumorales y/o tejido (a diferencia del estroma o tejido circundante que puede estar presente en la muestra). Como alternativa, la tinción puede determinarse o evaluarse en el estroma o en el tejido circundante que pueda estar presente en la muestra. Ha de entenderse que cuando las células y/o el tejido de un tumor se examinan usando IHQ, la tinción puede incluir la determinación o evaluación en células inmunitarias infiltrantes de tumores, incluyendo células inmunitarias intratumorales o peritumorales. La presencia de un biomarcador puede detectarse mediante IHQ en >0 % de la muestra, en al menos el 1 % de la muestra, en al menos el 5 % de la muestra, en al menos el 10 % de la muestra, en al menos el 15 % de la muestra, en al menos el 20 % de la muestra, en al menos el 25 % de la muestra, en al menos el 30 % de la muestra, en al menos el 35 % de la muestra, en al menos el 40 % de la muestra, en al menos el 45 % de la muestra, en al menos el 50 % de la muestra, en al menos el 55 % de la muestra, en al menos el 60 % de la muestra, en al menos el 65 % de la muestra, en al menos el 70 % de la muestra, en al menos el 75 % de la muestra, en al menos el 80 % de la muestra, en al menos el 85 % de la muestra, en al menos el 90 % de la muestra, en al menos el 95 % de la muestra o más. Las muestras pueden puntuarse usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, por un patólogo o usando análisis de imágenes automatizado.

En cualquiera de los métodos, el biomarcador puede detectarse mediante inmunohistoquímica usando un anticuerpo de diagnóstico (es decir, un anticuerpo primario). El anticuerpo de diagnóstico puede unirse específicamente al antígeno humano. El anticuerpo de diagnóstico puede ser un anticuerpo no humano, por ejemplo, un anticuerpo de rata, ratón o conejo. El anticuerpo de diagnóstico puede ser un anticuerpo de conejo. El anticuerpo de diagnóstico puede ser un anticuerpo monoclonal. El anticuerpo de diagnóstico puede marcarse directamente. El anticuerpo de diagnóstico puede marcarse indirectamente (por ejemplo, mediante un anticuerpo secundario).

El nivel de expresión de un biomarcador puede ser un nivel de expresión de ácido nucleico (por ejemplo, un nivel de expresión de ADN o un nivel de expresión de ARN (por ejemplo, un nivel de expresión de ARNm)). Puede usarse cualquier método adecuado de determinación de un nivel de expresión de ácido nucleico. El nivel de expresión de ácido nucleico puede determinarse usando RNAseq, RT-qPCR, qPCR, qPCR múltiple o RT-qPCR, análisis de micromatrices, SAGE, técnica MassARRAY, ISH o una combinación de los mismos.

Los métodos para la evaluación de ARNm en células son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, análisis en serie de la expresión génica (SAGE), secuenciación del genoma completo (WGS), ensayos de hibridación que usan sondas de ADN complementarias (tal como la hibridación *in situ* que usa ribosondas marcadas específicas para los uno o más genes, transferencia Northern y técnicas relacionadas) y diversos ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (tales como RT-PCR (por ejemplo, qRT-PCR) que usan cebadores complementarios específicos para uno o más de los genes y otros métodos de detección de tipo amplificación, tales como, por ejemplo, ADN ramificado, SISBA, TMA y similares). Además, dichos métodos pueden incluir una o más etapas que permiten determinar los niveles de ARNm diana en una muestra biológica (por ejemplo, examinando simultáneamente los niveles de una secuencia de ARNm de control comparativo de un gen "constitutivo" tal como un miembro de la familia de actina). Opcionalmente, puede determinarse la secuencia del ADNc diana amplificado. Los métodos opcionales incluyen protocolos que examinan o detectan ARNm, tales como ARNm diana, en una muestra tisular o celular mediante tecnologías de micromatrices. Usando micromatrices de ácido nucleico, las muestras de ARNm de ensayo y de control de las muestras titulares de ensayo y de control se transcriben de forma inversa y se marcan para generar sondas de ADNc. Después, las sondas se hibridan con una serie de ácidos nucleicos inmovilizados en un soporte sólido. La matriz se configura de manera que se conozca la secuencia y la posición de cada miembro de la matriz. Por ejemplo, una selección de genes cuya expresión se correlaciona con un beneficio clínico aumentado o reducido del tratamiento que comprende una inmunoterapia y un antagonista del estroma supresor puede disponerse sobre un soporte sólido. La hibridación de una sonda marcada con un miembro particular de la matriz indica que la muestra de la que derivó la sonda expresa ese gen.

La muestra puede obtenerse del individuo antes de (por ejemplo, minutos, horas, días, semanas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 semanas), meses o años antes de) la administración de la terapia contra el cáncer. La muestra del individuo puede obtenerse de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 semanas (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas) después de la administración de la terapia contra el cáncer. Por ejemplo, la muestra del individuo puede obtenerse de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 semanas después de la administración de la terapia contra el cáncer.

El nivel de expresión o el número de un biomarcador pueden detectarse en una muestra tisular, una célula o estirpe celular primaria o cultivada, un sobrenadante celular, un lisado de células, plaquetas, suero, plasma, humor vítreo, líquido linfático, líquido sinovial, líquido folicular, líquido seminal, líquido amniótico, leche, sangre completa, células sanguíneas, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lágrimas, sudoración, mucosidad, lisados tumorales y medio de cultivo tisular, extractos de tejido, tales como tejido homogeneizado, tejido tumoral, extractos celulares o cualesquier combinaciones de los mismos. La muestra puede ser una muestra tisular (por ejemplo, una muestra de tejido tumoral), una muestra celular, una muestra de sangre completa, una muestra de plasma, una muestra de suero o una combinación de las mismas. La muestra de tejido tumoral puede incluir células tumorales, células inmunitarias infiltrantes de tumores, células estromáticas o una combinación de las mismas. La muestra de tejido tumoral puede ser una muestra fijada en formol e incluida en parafina (FFIP), una muestra de archivo, una muestra en fresco o una muestra congelada.

El nivel de expresión de un biomarcador puede detectarse en células inmunitarias infiltrantes de tumores, células tumorales, PBMC o combinaciones de las mismas usando técnicas conocidas (por ejemplo, IHQ, microscopía de inmunofluorescencia o citometría de flujo). En los métodos reivindicados, el nivel de expresión de PD-L1 se determina en células inmunitarias infiltrantes de tumores. Las células inmunitarias infiltrantes de tumores incluyen, pero sin limitación, células inmunitarias intratumorales, células inmunitarias peritumorales o cualquier combinación de las mismas, y otras células estromáticas tumorales (por ejemplo, fibroblastos). Dichas células inmunitarias infiltrantes de tumores pueden ser linfocitos T (tales como linfocitos T CD8⁺ (por ejemplo, linfocitos T efectoros (Tef) CD8⁺ y/o linfocitos T CD4⁺ (por ejemplo, linfocitos Tef CD4⁺), linfocitos B u otras células del linaje de la médula ósea, incluyendo granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos, macrófagos, células dendríticas (por ejemplo, células dendríticas interdigitantes, histiocitos y linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés). La tinción para un biomarcador puede detectarse como tinción de membrana, tinción citoplasmática y combinaciones de las mismas. La ausencia de un biomarcador puede detectarse como tinción ausente o nula en la muestra, con respecto a una muestra de referencia.

El nivel de expresión de un biomarcador puede evaluarse en una muestra que contiene o se sospecha que contiene células cancerosas. La muestra puede ser, por ejemplo, una biopsia de tejido o una lesión metastásica obtenida de un paciente que padece, se sospecha que padece o diagnosticado con cáncer (por ejemplo, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, un TNBC localmente avanzado o metastásico))). La muestra puede ser una muestra de tejido mamario, una biopsia de un tumor de mama, una lesión o sección de cáncer de mama metastásico conocido o sospechado, o una muestra de sangre, por ejemplo, una muestra de sangre periférica, que se sabe o se sospecha que contiene células cancerosas circulantes, por ejemplo, células de cáncer de mama. La muestra puede comprender tanto células cancerosas, es decir, células tumorales, como células no cancerosas (por ejemplo, linfocitos, tales como linfocitos T o linfocitos NK), y, puede comprender células tanto cancerosas como no cancerosas. Los métodos de obtención de muestras biológicas, incluyendo resecciones de tejidos, biopsias y fluidos corporales, por ejemplo, muestras de sangre que comprenden células cancerosas/tumorales, son bien conocidos en la técnica.

El paciente puede tener una forma del cáncer avanzada, refractaria, recurrente, resistente a la quimioterapia y/o resistente al platino.

La presencia y/o los niveles/cantidad de expresión de un biomarcador en una primera muestra pueden aumentarse o elevarse en comparación con la presencia/ausencia y/o los niveles/cantidad de expresión en una segunda muestra. La presencia/ausencia y/o los niveles/cantidad de expresión de un biomarcador en una primera muestra pueden disminuirse o reducirse en comparación con la presencia y/o los niveles/cantidad de expresión en una segunda muestra. La segunda muestra puede ser una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control.

Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control puede ser una sola muestra o múltiples muestras combinadas del mismo paciente o individuo que se obtienen en uno o más puntos temporales diferentes a cuando se obtuvo la muestra de ensayo. Por ejemplo, una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control puede obtenerse en un punto temporal anterior del mismo sujeto o individuo que cuando se obtuvo la muestra de ensayo. Dicha muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control puede ser útil si la muestra de referencia se obtiene durante el diagnóstico inicial del cáncer y la muestra de ensayo se obtiene posteriormente cuando el cáncer se vuelve metastásico.

Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control pueden ser múltiples muestras combinadas de uno o más individuos sanos que no son el paciente. Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, la célula de control o tejido de control puede ser múltiples muestras combinadas de uno o más individuos con una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) que no son el paciente o individuo. Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control puede ser muestras de ARN agrupadas de tejidos normales o muestras agrupadas de plasma o suero de uno o más individuos que no son el paciente. Una muestra de referencia, célula de referencia, tejido de referencia, muestra de control, célula de control o tejido de control puede ser muestras

de ARN agrupadas de tejidos tumorales o muestras agrupadas de plasma o suero de uno o más individuos con una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) que no son el paciente.

Los métodos anteriores pueden incluir además administrar una cantidad eficaz de la terapia contra el cáncer al paciente. El método puede incluir además cualquiera de los métodos que se describen a continuación en la Sección IV.

IV. Métodos de tratamiento

En lo sucesivo, las referencias a "métodos de tratamiento de un paciente" y similares han de interpretarse como referencias a una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en dicho método de tratamiento de un paciente.

En el presente documento se desvelan, pero no se reivindican explícitamente, métodos para tratar o retrasar la progresión del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). En algunos casos, el tratamiento da como resultado una respuesta en el individuo después del tratamiento. En algunos casos, la respuesta es una respuesta parcial. En algunos casos, la respuesta es una respuesta completa. En algunos casos, el tratamiento da como resultado una respuesta sostenida (por ejemplo, una respuesta parcial o una respuesta completa sostenidas) en el individuo después de la interrupción del tratamiento. Por ejemplo, en algunos casos, el paciente es PD-L1-positivo. Los métodos descritos en el presente documento pueden encontrar un uso en el tratamiento de afecciones en las que se desea una inmunogenicidad potenciada, tales como el aumento de la inmunogenicidad tumoral para el tratamiento del cáncer. En el presente documento también se desvelan, pero no se reivindican explícitamente, métodos de potenciación de la función inmunitaria en un individuo que tiene un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). En los métodos puede usarse cualquiera de los antagonistas de unión al eje PD-1 y los taxanos conocidos en la técnica o descritos en el presente documento.

Por ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en la muestra.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 humano en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente. En algunos casos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico).

Puede usarse cualquier muestra adecuada. Por ejemplo, la muestra puede ser una muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o

metastásico), comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 humano en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos casos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico).

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos desvelados anteriores, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es un TNBC localmente avanzado o metastásico.

Por ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En otro ejemplo más, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En un ejemplo adicional, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de

expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

En otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

La invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

La invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

La invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

La invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. El paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. El paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

En la composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado, y en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 1 % o más, el 2 % o más, el 3 % o más, el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más,

aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, aproximadamente el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden de aproximadamente el 1 % a menos de aproximadamente el 5 % (por ejemplo, del 1 % al 4,9 %, del 1 % al 4,5 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 3,5 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2,5 % o del 1 % al 2 %) de la muestra tumoral.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 1 % o más, el 2 % o más, el 3 % o más, el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, aproximadamente el 99 % o más, o el 100 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 1 % a menos de aproximadamente el 5 % (por ejemplo, del 1 % al 4,9 %, del 1 % al 4,5 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 3,5 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2,5 % o del 1 % al 2 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral.

En otros ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 5 % o más de la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden de aproximadamente el 5 % a menos de aproximadamente el 10 % (por ejemplo, del 5 % al 9,5 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8,5 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7,5 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6,5 %, del 5 % al 6 %, del 5 % al 5,5 %, del 6 % al 9,5 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8,5 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 7,5 %, del 6 % al 7 %, del 6 % al 6,5 %, del 7 % al 9,5 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 8,5 %) de la muestra tumoral.

En otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 5 % o más de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos casos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 5 % a menos de aproximadamente el 10 % (por ejemplo, del 5 % al 9,5 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8,5 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7,5 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6,5 %, del 5 % al 6 %, del 5 % al 5,5 %, del 6 % al 9,5 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8,5 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 7,5 %, del 6 % al 7 %, del 6 % al 6,5 %, del 7 % al 9,5 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 8,5 %, del 8 % al 9,5 %, del 8 % al 9 %, o del 8 % al 8,5 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral.

En aún otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 10 % o más (por ejemplo, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

En aún otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 10 % o más (por ejemplo, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de las células inmunitarias infiltrantes de tumores en la muestra tumoral.

En otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 50 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 50 % o más, el 51 % o más, el 52 % o más, el 53 % o más, el 54 % o más, el 55 % o más, el 56 % o más, el 57 % o más, el 58 % o más, el 59 % o más, el 60 % o más, el 61 % o más, el 62 % o más, el 63 % o más, el 64 % o más, el 65 % o más, el 66 % o más, el 67 % o más, el 68 % o más, el 69 % o más, el 70 % o más, el 71 % o más, el 72 % o más, el 73 % o más, el 74 % o más, el 75 % o más, el 76 % o más, el 77 % o más, el 78 % o más, el 79 % o más, el 80 % o más, el 81 % o más, el 82 % o más, el 83 % o más, el 84 % o más, el 85 % o más, el 86 % o más, el 87 % o más, el 88 % o más, el 89 % o más, el 90 % o más, el 91 % o más, el 92 % o más, el 93 % o más, el 94 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, o el 99 % o más) de las células tumorales en la muestra tumoral y/o un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 10 % o más (por ejemplo, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

Ha de entenderse que en cualquiera de los métodos anteriores, el porcentaje de la muestra tumoral compuesto por células inmunitarias infiltrantes de tumores puede ser en términos del porcentaje de área tumoral cubierta por células inmunitarias infiltrantes de tumores en una sección de la muestra tumoral obtenida del paciente, por ejemplo, según se evalúa mediante IHQ usando un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, el anticuerpo SP142). Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 (por ejemplo, la Tabla 5).

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 humano en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico).

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es un TNBC localmente avanzado o metastásico.

Por ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido

tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente.

5 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una
 10 terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para
 el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente.

15 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

25 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

35 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

45 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

55 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente.

60 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente.

65 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente

que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda tumores células a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda tumores células a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda tumores células a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que

comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda tumores células a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que una muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 1 % o más, el 2 % o más, el 3 % o más, el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 11 % o más, el 12 % o más, el 13 % o más, el 14 % o más, el 15 % o más, el 16 % o más, el 17 % o más, el 18 % o más, el 19 % o más, el 20 % o más, el 21 % o más, el 22 % o más, el 23 % o más, el 24 % o más, el 25 % o más, el 26 % o más, el 27 % o más, el 28 % o más, el 29 % o más, el 30 % o más, el 31 % o más, el 32 % o más, el 33 % o más, el 34 % o más, el 35 % o más, el 36 % o más, el 37 % o más, el 38 % o más, el 39 % o más, el 40 % o más, el 41 % o más, el 42 % o más, el 43 % o más, el 44 % o más, el 45 % o más, el 46 % o más, el 47 % o más, el 48 % o más, el 49 % o más, el 50 % o más, el 51 % o más, el 52 % o más, el 53 % o más, el 54 % o más, el 55 % o más, el 56 % o más, el 57 % o más, el 58 % o más, el 59 % o más, el 60 % o más, el 61 % o más, el 62 % o más, el 63 % o más, el 64 % o más, el 65 % o más, el 66 % o más, el 67 % o más, el 68 % o más, el 69 % o más, el 70 % o más, el 71 % o más, el 72 % o más, el 73 % o más, el 74 % o más, el 75 % o más, el 76 % o más, el 77 % o más, el 78 % o más, el 79 % o más, el 80 % o más, el 81 % o más, el 82 % o más, el 83 % o más, el 84 % o más, el 85 % o más, el 86 % o más, el 87 % o más, el 88 % o más, el 89 % o más, el 90 % o más, el 91 % o más, el 92 % o más, el 93 % o más, el 94 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, o el 99 % o más) de las células tumorales en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos ejemplos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 1 % a menos de aproximadamente el 5 % (por ejemplo, del 1 % al 4,9 %, del 1 % al 4,5 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 3,5 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2,5 % o del 1 % al 2 %) de las células tumorales en la muestra tumoral. En otros ejemplos, se ha determinado que una muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en menos de aproximadamente el 1 % de las células tumorales en la muestra tumoral.

En otros ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 5 % o más de las células tumorales en la muestra tumoral. Por ejemplo, en algunos ejemplos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 5 % a menos del 50 % (por ejemplo, del 5 % al 49,5 %, del 5 % al 45 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 35 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 25 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 15 %, del 5 % al 10 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6 %, del 10 % al 49,5 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 35 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 20 %, del 10 % al 15 %, del 15 % al 49,5 %, del 15 % al 45 %, del 15 % al 40 %, del 15 % al 35 %, del 15 % al 30 %, del 15 % al 30 %, del 15 % al 25 %, del 15 % al 20 %, del 20 % al 49,5 %, del 20 % al 45 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 35 %, del 20 % al 30 %, del 20 % al 25 %, del 25 % al 49,5 %, del 25 % al 45 %, del 25 % al 40 %, del 25 % al 35 %, del 25 % al 30 %, del 30 % al 49,5 %, del 30 % al 45 %, del 30 % al 40 %, del 30 % al 35 %, del 35 % al 49,5 %, del 35 % al 45 %, del 35 % al 40 %, del 40 % al 49,5 %, del 40 % al 45 %, o del 45 % al 49,5 %) de las células tumorales en la muestra tumoral.

En otros ejemplos más de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 50 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 50 % o más, el 51 % o más, el 52 % o más, el 53 % o más, el 54 % o más, el 55 % o más, el 56 % o más, el 57 % o más, el 58 % o más, el 59 % o más, el 60 % o más, el 61 % o más, el 62 % o más, el 63 % o más, el 64 % o más, el 65 % o más, el 66 % o más, el 67 % o más, el 68 % o más, el 69 % o más, el 70 % o más, el 71 % o más, el 72 % o más, el 73 % o más, el 74 % o más, el 75 % o más, el 76 % o más, el 77 % o más, el 78 % o más, el 79 % o más, el 80 % o más, el 81 % o más, el 82 % o más, el 83 % o más, el 84 % o más, el 85 % o más, el 86 % o más, el 87 % o más, el 88 % o más, el 89 % o más, el 90 % o más, el 91 % o más, el 92 % o más, el 93 % o más, el 94 % o más, el 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más, o el 99 % o más) de las células tumorales en la muestra tumoral. En algunos ejemplos, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 % (por ejemplo, del 50 % al 99 %, del 50 % al 95 %, del 50 % al 90 %, del 50 % al 85 %, del 50 % al 80 %, del 50 % al 75 %, del 50 % al 70 %, del 50 % al 65 %, del 50 % al 60 %, del 50 % al 55 %, del 55 % al 99 %, del 55 % al 95 %, del 55 % al 90 %, del 55 % al 85 %, del 55 % al 80 %, del 55 % al 75 %, del 55 % al 70 %, del 55 % al 65 %, del 55 % al 60 %, del 60 % al 99 %, del 60 % al 95 %, del 60 % al 90 %, del 60 % al 85 %, del 60 % al 80 %, del 60 % al 75 %, del 60 % al 70 %, del 60 % al 65 %, del 65 % al 99 %, del 65 % al 95 %, del 65 % al 90 %, del 65 % al 85 %, del 65 % al 80 %, del 65 % al 75 %, del 65 % al 70 %, del 70 % al 99 %, del 70 % al 95 %, del 70 % al 90 %, del 70 % al 85 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 75 %, del 75 % al 99 %, del 75 % al 95 %, del 75 % al 90 %, del 75 % al 85 %, del 75 % al 80 %, del 80 % al 99 %, del 80 % al 95 %, del 80 % al 90 %, del 80 % al 85 %, del 85 % al 99 %, del 85 % al 95 %, del 85 % al 90 %, del 90 % al 99 % o del 90 % al 95 %) de las células tumorales en la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 humano en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico).

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores desvelados en el presente documento, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es un TNBC localmente avanzado o metastásico.

Por ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más,

aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

5 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

20 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

40 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

55 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o

aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia

anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,25 % o más, aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,75 % o más, aproximadamente el 3 % o más, aproximadamente el 3,25 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,75 % o más, aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,25 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más, aproximadamente el 4,75 % o más, o aproximadamente el 5 % o más) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más, aproximadamente el 0,55 % o más, aproximadamente el 0,6 % o más, aproximadamente el 0,65 % o más, aproximadamente el 0,7 % o más, aproximadamente el 0,75 % o más, aproximadamente el 0,8 % o más, aproximadamente el 0,85 % o más, aproximadamente el 0,9 % o más, aproximadamente el 0,95 % o más, aproximadamente el 1 % o más, aproximadamente el 1,05 % o más, aproximadamente el 1,1 % o más, aproximadamente el 1,2 % o más, aproximadamente el 1,25 % o más, aproximadamente el 1,3 % o más, aproximadamente el 1,35 % o más, aproximadamente el 1,4 % o más, aproximadamente el 1,45 % o más,

	aproximadamente el 1,5 % o más, aproximadamente el 1,55 % o más, aproximadamente el 1,6 % o más,
	aproximadamente el 1,65 % o más, aproximadamente el 1,7 % o más, aproximadamente el 1,75 % o más,
	aproximadamente el 1,8 % o más, aproximadamente el 1,85 % o más, aproximadamente el 1,9 % o más,
5	aproximadamente el 1,95 % o más, aproximadamente el 2 % o más, aproximadamente el 2,1 % o más,
	aproximadamente el 2,2 % o más, aproximadamente el 2,3 % o más, aproximadamente el 2,4 % o más,
	aproximadamente el 2,5 % o más, aproximadamente el 2,6 % o más, aproximadamente el 2,7 % o más,
	aproximadamente el 2,8 % o más, aproximadamente el 2,9 % o más, aproximadamente el 3 % o más,
	aproximadamente el 3,1 % o más, aproximadamente el 3,2 % o más, aproximadamente el 3,3 % o más,
10	aproximadamente el 3,4 % o más, aproximadamente el 3,5 % o más, aproximadamente el 3,6 % o más,
	aproximadamente el 3,7 % o más, aproximadamente el 3,8 % o más, aproximadamente el 3,9 % o más,
	aproximadamente el 4 % o más, aproximadamente el 4,1 % o más, aproximadamente el 4,2 % o más,
	aproximadamente el 4,3 % o más, aproximadamente el 4,4 % o más, aproximadamente el 4,5 % o más,
	aproximadamente el 4,6 % o más, aproximadamente el 4,7 % o más, aproximadamente el 4,8 % o más,
15	aproximadamente el 4,9 % o más, aproximadamente el 5 % o más, aproximadamente el 5,5 % o más,
	aproximadamente el 6 % o más, aproximadamente el 6,5 % o más, aproximadamente el 7 % o más, aproximadamente el 7,5 % o más,
	aproximadamente el 8 % o más, aproximadamente el 8,5 % o más, aproximadamente el 9 % o más,
	aproximadamente el 9,5 % o más, aproximadamente el 10 % o más, aproximadamente el 10,5 % o más,
	aproximadamente el 11 % o más, aproximadamente el 11,5 % o más, aproximadamente el 12 % o más,
20	aproximadamente el 12,5 % o más, aproximadamente el 13 % o más, aproximadamente el 13,5 % o más,
	aproximadamente el 14 % o más, aproximadamente el 14,5 % o más, aproximadamente el 15 % o más,
	aproximadamente el 15,5 % o más, aproximadamente el 16 % o más, aproximadamente el 16,5 % o más,
	aproximadamente el 17 % o más, aproximadamente el 17,5 % o más, aproximadamente el 18 % o más,
	aproximadamente el 18,5 % o más, aproximadamente el 19 % o más, aproximadamente el 19,5 % o más,
25	aproximadamente el 20 % o más, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 % o más, aproximadamente el 23 % o más,
	aproximadamente el 24 % o más, aproximadamente el 25 % o más, aproximadamente el 26 % o más,
	aproximadamente el 27 % o más, aproximadamente el 28 % o más, aproximadamente el 29 % o más,
	aproximadamente el 30 % o más, aproximadamente el 31 % o más, aproximadamente el 32 % o más,
	aproximadamente el 33 % o más, aproximadamente el 34 % o más, aproximadamente el 35 % o más,
30	aproximadamente el 36 % o más, aproximadamente el 37 % o más, aproximadamente el 38 % o más,
	aproximadamente el 39 % o más, aproximadamente el 40 % o más, aproximadamente el 41 % o más,
	aproximadamente el 42 % o más, aproximadamente el 43 % o más, aproximadamente el 44 % o más,
	aproximadamente el 45 % o más, aproximadamente el 46 % o más, aproximadamente el 47 % o más,
	aproximadamente el 48 % o más, aproximadamente el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más,
35	aproximadamente el 51 % o más, aproximadamente el 52 % o más, aproximadamente el 53 % o más,
	aproximadamente el 54 % o más, aproximadamente el 55 % o más, aproximadamente el 56 % o más,
	aproximadamente el 57 % o más, aproximadamente el 58 % o más, aproximadamente el 59 % o más,
	aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 61 % o más, aproximadamente el 62 % o más,
	aproximadamente el 63 % o más, aproximadamente el 64 % o más, aproximadamente el 65 % o más,
40	aproximadamente el 66 % o más, aproximadamente el 67 % o más, aproximadamente el 68 % o más,
	aproximadamente el 69 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 71 % o más,
	aproximadamente el 72 % o más, aproximadamente el 73 % o más, aproximadamente el 74 % o más,
	aproximadamente el 75 % o más, aproximadamente el 76 % o más, aproximadamente el 77 % o más,
	aproximadamente el 78 % o más, aproximadamente el 79 % o más, aproximadamente el 80 % o más,
45	aproximadamente el 81 % o más, aproximadamente el 82 % o más, aproximadamente el 83 % o más,
	aproximadamente el 84 % o más, aproximadamente el 85 % o más, aproximadamente el 86 % o más,
	aproximadamente el 87 % o más, aproximadamente el 88 % o más, aproximadamente el 89 % o más,
	aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 91 % o más, aproximadamente el 92 % o más,
	aproximadamente el 93 % o más, aproximadamente el 94 % o más, aproximadamente el 95 % o más,
50	aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, o aproximadamente el 99 % o más) de la muestra tumoral.

Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente del 0,5 % al 50 %, del 0,5 % al 45 %, del 0,5 % al 40 %, del 0,5 % al 35 %, del 0,5 % al 30 %, del 0,5 % al 25 %, del 0,5 % al 20 %, del 0,5 % al 15 %, del 0,5 % al 10 %, del 0,5 % al 9 %, del 0,5 % al 8 %, del 0,5 % al 7 %, del 0,5 % al 6 %, del 0,5 % al 5 %, del 0,5 % al 4 %, del 0,5 % al 3 %, del 0,5 % al 2 %, del 0,5 % al 1 %, del 1 % al 50 %, del 1 % al 40 %, del 1 % al 35 %, del 1 % al 30 %, del 1 % al 25 %, del 1 % al 20 %, del 1 % al 15 %, del 1 % al 10 %, del 1 % al 9 %, del 1 % al 8 %, del 1 % al 7 %, del 1 % al 6 %, del 1 % al 5 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 2 %, del 1,35 % al 50 %, del 1,35 % al 45 %, del 1,35 % al 40 %, del 1,35 % al 35 %, del 1,35 % al 30 %, del 1,35 % al 30 %, del 1,35 % al 25 %, del 1,35 % al 20 %, del 1,35 % al 15 %, del 1,35 % al 10 %, del 1,35 % al 9 %, del 1,35 % al 8 %, del 1,35 % al 7 %, del 1,35 % al 6 %, del 1,35 % al 5 %, del 1,35 % al 4 %, del 1,35 % al 3 %, del 1,35 % al 2 %, del 1,5 % al 50 %, del 1,5 % al 45 %, del 1,5 % al 40 %, del 1,5 % al 35 %, del 1,5 % al 30 %, del 1,5 % al 30 %, del 1,5 % al 25 %, del 1,5 % al 20 %, del 1,5 % al 15 %, del 1,5 % al 10 %, del 1,5 % al 9 %, del 1,5 % al 8 %, del 1,5 % al 7 %, del 1,5 % al 6 %, del 1,5 % al 5 %, del 1,5 % al 4 %, del 1,5 % al 3 %, del 1,5 % al 2 %, del 2 % al 50 %, del 2 % al 45 %, del 2 % al 40 %, del 2 % al 35 %, del 2 % al 30 %, del 2 % al 25 %, del 2 % al 20 %, del 2 % al 15 %, del 2 % al 10 %, del

2 % al 9 %, del 2 % al 8 %, del 2 % al 7 %, del 2 % al 6 %, del 2 % al 5 %, del 2 % al 4 %, del 2 % al 3 %, del 3 % al 50 %, del 3 % al 45 %, del 3 % al 40 %, del 3 % al 35 %, del 3 % al 30 %, del 3 % al 25 %, del 3 % al 20 %, del 3 % al 15 %, del 3 % al 10 %, del 3 % al 9 %, del 3 % al 8 %, del 3 % al 7 %, del 3 % al 6 %, del 3 % al 5 %, del 3 % al 4 %, del 4 % al 50 %, del 4 % al 45 %, del 4 % al 40 %, del 4 % al 35 %, del 4 % al 30 %, del 4 % al 25 %, del 4 % al 20 %, del 4 % al 15 %, del 4 % al 10 %, del 4 % al 9 %, del 4 % al 8 %, del 4 % al 7 %, del 4 % al 6 %, del 4 % al 5 %, del 5 % al 50 %, del 5 % al 45 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 35 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 25 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 15 %, del 5 % al 10 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6 %, del 6 % al 50 %, del 6 % al 45 %, del 6 % al 40 %, del 6 % al 35 %, del 6 % al 30 %, del 6 % al 25 %, del 6 % al 20 %, del 6 % al 15 %, del 6 % al 10 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 7 %, del 7 % al 50 %, del 7 % al 45 %, del 7 % al 40 %, del 7 % al 35 %, del 7 % al 30 %, del 7 % al 25 %, del 7 % al 20 %, del 7 % al 15 %, del 7 % al 10 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 8 %, del 8 % al 50 %, del 8 % al 45 %, del 8 % al 40 %, del 8 % al 35 %, del 8 % al 30 %, del 8 % al 25 %, del 8 % al 20 %, del 8 % al 15 %, del 8 % al 10 %, del 8 % al 9 %, del 9 % al 50 %, del 9 % al 45 %, del 9 % al 40 %, del 9 % al 35 %, del 9 % al 30 %, del 9 % al 25 %, del 9 % al 20 %, del 9 % al 15 %, del 9 % al 10 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 45 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 35 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 20 % o del 10 % al 15 % de la muestra tumoral.

Ha de entenderse que en cualquiera de los métodos anteriores, el porcentaje de la muestra tumoral compuesto por células inmunitarias infiltrantes de tumores puede ser en términos del porcentaje de área tumoral cubierta por células inmunitarias infiltrantes de tumores que expresan CD8 (por ejemplo, linfocitos T) en una sección de la muestra tumoral. En otros ejemplos, el porcentaje de células inmunitarias infiltrantes de tumores que expresan CD8 (por ejemplo, linfocitos T) con respecto al número total de células inmunitarias infiltrantes de tumores puede usarse como biomarcador.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más en una muestra tumoral obtenida del paciente.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más de la muestra tumoral.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico), en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 humano en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos casos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el cáncer de mama (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico).

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento desvelado en el presente documento, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es un TNBC localmente avanzado o metastásico.

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o

más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

5 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

15 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

25 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

35 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

50 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) y un anticuerpo anti-PD-1) para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 en combinación con un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 humano y el taxano en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

65 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por

ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

5 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, 10 aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

15 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

25 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

35 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el 40 paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

45 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el 50 paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

55 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC localmente avanzado, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

60 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC metastásico, y en donde el paciente se ha identificado como que probablemente responda a la terapia contra el cáncer en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, 65 aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o

más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente.

5 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC localmente avanzado, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

15 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un método de tratamiento de un paciente que padece un TNBC metastásico, comprendiendo el método: (a) determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico, y (b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la terapia anticancerígena que comprende atezolizumab y paclitaxel al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de la muestra tumoral.

25 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC localmente avanzado.

35 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende atezolizumab y paclitaxel en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 5 % o más, el 6 % o más, el 7 % o más, el 8 % o más, el 9 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más, el 25 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, el 95 % o más, el 99 % o más, o el 100 %) de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC metastásico.

Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, se ha determinado que la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más, aproximadamente el 5,5 % o más, aproximadamente el 6 % o más, aproximadamente el 6,5 % o más, aproximadamente el 7 % o más, aproximadamente el 7,5 % o más, aproximadamente el 8 % o más, aproximadamente el 8,5 % o más, aproximadamente el 9 % o más, aproximadamente el 9,5 % o más, aproximadamente el 10 % o más, aproximadamente el 10,5 % o más, aproximadamente el 11 % o más, aproximadamente el 11,5 % o más, aproximadamente el 12 % o más, aproximadamente el 12,5 % o más, aproximadamente el 13 % o más, aproximadamente el 13,5 % o más, aproximadamente el 14 % o más, aproximadamente el 14,5 % o más, aproximadamente el 15 % o más, aproximadamente el 15,5 % o más, aproximadamente el 16 % o más, aproximadamente el 16,5 % o más, aproximadamente el 17 % o más, aproximadamente el 17,5 % o más, aproximadamente el 18 % o más, aproximadamente el 18,5 % o más, aproximadamente el 19 % o más, aproximadamente el 19,5 % o más, aproximadamente el 20 % o más, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 % o más, aproximadamente el 23 % o más, aproximadamente el 24 % o más, aproximadamente el 25 % o más, aproximadamente el 26 % o más, aproximadamente el 27 % o más, aproximadamente el 28 % o más, aproximadamente el 29 % o más, aproximadamente el 30 % o más, aproximadamente el 31 % o más, aproximadamente el 32 % o más, aproximadamente el 33 % o más, aproximadamente el 34 % o más, aproximadamente el 35 % o más, aproximadamente el 36 % o más, aproximadamente el 37 % o más, aproximadamente el 38 % o más, aproximadamente el 39 % o más, aproximadamente el 40 % o más, aproximadamente el 41 % o más, aproximadamente el 42 % o más, aproximadamente el 43 % o más, aproximadamente el 44 % o más, aproximadamente el 45 % o más, aproximadamente el 46 % o más, aproximadamente el 47 % o más, aproximadamente el 48 % o más, aproximadamente el 49 % o más, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 51 % o más, aproximadamente el 52 % o más, aproximadamente el 53 % o más, aproximadamente el 54 % o más, aproximadamente el 55 % o más, aproximadamente el 56 % o más, aproximadamente el 57 % o más, aproximadamente el 58 % o más, aproximadamente el 59 % o más, aproximadamente el 60 % o más,

aproximadamente el 61 % o más, aproximadamente el 62 % o más, aproximadamente el 63 % o más, aproximadamente el 64 % o más, aproximadamente el 65 % o más, aproximadamente el 66 % o más, aproximadamente el 67 % o más, aproximadamente el 68 % o más, aproximadamente el 69 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 71 % o más, aproximadamente el 72 % o más, aproximadamente el 73 % o más, aproximadamente el 74 % o más, aproximadamente el 75 % o más, aproximadamente el 76 % o más, aproximadamente el 77 % o más, aproximadamente el 78 % o más, aproximadamente el 79 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 81 % o más, aproximadamente el 82 % o más, aproximadamente el 83 % o más, aproximadamente el 84 % o más, aproximadamente el 85 % o más, aproximadamente el 86 % o más, aproximadamente el 87 % o más, aproximadamente el 88 % o más, aproximadamente el 89 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 91 % o más, aproximadamente el 92 % o más, aproximadamente el 93 % o más, aproximadamente el 94 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 96 % o más, aproximadamente el 97 % o más, aproximadamente el 98 % o más, o aproximadamente el 99 % o más) de la muestra tumoral.

Por ejemplo, en algunos ejemplos de cualquiera de los métodos anteriores proporcionados o desvelados en el presente documento, el porcentaje de sTIL es aproximadamente del 5 % al 50 %, del 5 % al 45 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 35 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 25 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 15 %, del 5 % al 10 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 6 %, del 6 % al 50 %, del 6 % al 45 %, del 6 % al 40 %, del 6 % al 35 %, del 6 % al 30 %, del 6 % al 25 %, del 6 % al 20 %, del 6 % al 15 %, del 6 % al 10 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 7 %, del 7 % al 50 %, del 7 % al 45 %, del 7 % al 40 %, del 7 % al 35 %, del 7 % al 30 %, del 7 % al 25 %, del 7 % al 20 %, del 7 % al 15 %, del 7 % al 10 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 8 %, del 8 % al 50 %, del 8 % al 45 %, del 8 % al 40 %, del 8 % al 35 %, del 8 % al 30 %, del 8 % al 25 %, del 8 % al 20 %, del 8 % al 15 %, del 8 % al 10 %, del 8 % al 9 %, del 9 % al 50 %, del 9 % al 45 %, del 9 % al 40 %, del 9 % al 35 %, del 9 % al 30 %, del 9 % al 25 %, del 9 % al 20 %, del 9 % al 15 %, del 9 % al 10 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 45 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 35 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 20 % o del 10 % al 15 % de la muestra tumoral.

Ha de entenderse que en cualquiera de los métodos anteriores, el porcentaje de sTIL de la muestra tumoral puede ser el área ocupada por células inflamatorias mononucleares sobre el área estromática intratumoral total. El porcentaje de sTIL puede evaluarse usando cualquier enfoque adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, como se describe en Salgado *et al. Annals of Oncology* 26:259-271, 2015.

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede incluir la determinar la presencia y/o el nivel de expresión de dos o más de PD-L1, CD8 y sTIL. Por ejemplo, en algunos ejemplos, los métodos proporcionados o desvelados en el presente documento pueden incluir determinar la presencia y/o el nivel de expresión de PD-L1 y CD8. En otro ejemplo, los métodos proporcionados o desvelados en el presente documento pueden incluir determinar la presencia y/o el nivel de expresión de PD-L1 y sTIL. Algunos métodos desvelados en el presente documento incluyen determinar la presencia y/o el nivel de expresión de CD8 y sTIL. En otro ejemplo, los métodos proporcionados o desvelados en el presente documento pueden incluir determinar la presencia y/o el nivel de expresión de PD-L1, CD8 y sTIL.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el TNBC localmente avanzado es irresecable.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el paciente es un ser humano. En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento desvelado en el presente documento, el paciente padece cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, TNBC). En algunos ejemplos, el paciente padece TNBC localmente avanzado (por ejemplo, TNBC localmente avanzado irresecable). En algunos ejemplos, el cáncer de mama metastásico es mTNBC. En algunos ejemplos de las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el paciente ha tenido dos o menos pautas de tratamiento citotóxicas anteriores para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. En algunos ejemplos, la paciente nunca ha recibido tratamiento sistémico dirigido previo para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Por lo tanto, en determinados ejemplos de las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, los métodos para tratar o retrasar la progresión del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) en un individuo o para potenciar la función inmunitaria en un individuo que tiene un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico puede servir como terapia de primera línea para el individuo.

En algunos ejemplos de las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el individuo ha sido tratado con una terapia contra el cáncer antes del tratamiento de combinación con un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). En algunas realizaciones, el individuo tiene cáncer que es resistente a una o más terapias contra el cáncer. En algunas realizaciones, la resistencia a la terapia contra el cáncer incluye la recurrencia del cáncer o el cáncer refractario. La recurrencia puede referirse a la reaparición del cáncer, en el sitio original o en un sitio nuevo, después del tratamiento.

En algunas realizaciones, la resistencia a una terapia contra el cáncer incluye la progresión del cáncer durante el tratamiento con la terapia contra el cáncer. En algunas realizaciones, la resistencia a una terapia contra el cáncer incluye un cáncer que no responde al tratamiento. El cáncer puede ser resistente al comienzo del tratamiento o puede volverse resistente durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el cáncer está en un estadio temprano o en un estadio tardío.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, la muestra tumoral es una muestra tumoral fijada en formol e incluida en parafina (FFIP), una muestra tumoral de archivo, una muestra tumoral en fresco o una muestra tumoral congelada.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el antagonista de unión a PD-1 es un antagonista de unión a PD-1 humano, tal como un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1. En algunos ejemplos, el antagonista de unión a PD-1 es atezolizumab. El antagonista de unión a PD-1 comprendido en la terapia contra el cáncer de los métodos reivindicados y las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento es atezolizumab.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el taxano es nab-paclitaxel. El taxano en los métodos y composiciones farmacéuticas reivindicados para su uso en el tratamiento es nab-paclitaxel.

En otros ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el taxano es paclitaxel.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia sin progresión. Por ejemplo, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) el antagonista de unión al eje PD-1 y (ii) el taxano puede aumentar la supervivencia sin progresión del paciente en aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 2,5 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 3,5 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 4,5 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 5,5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 6,5 meses, aproximadamente 7 meses o más, en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1. En una realización, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) el antagonista de unión al eje PD-1 y (ii) el taxano puede aumentar la supervivencia sin progresión del paciente en aproximadamente 2,5 meses en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia global. Por ejemplo, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) el antagonista de unión al eje PD-1 y (ii) el taxano puede aumentar la supervivencia global del paciente en aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses o más, en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1. En una realización, el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) el antagonista de unión al eje PD-1 y (ii) el taxano puede aumentar la supervivencia global del paciente en aproximadamente 7 meses en comparación con el tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende el taxano sin el antagonista de unión al eje PD-1.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de tasa de respuesta global.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de tasa de respuesta completa.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de tasa de respuesta parcial.

La presencia y/o el nivel de expresión de cualquiera de los biomarcadores descritos anteriormente (por ejemplo, PD-L1, CD8 y/o sTIL) pueden determinarse usando cualquier método descrito en el presente documento (por ejemplo, en

la Sección III anterior), o usando enfoques que se conocen en la técnica.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, los métodos incluyen la administración de una cantidad eficaz del antagonista de unión al eje PD-1. En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el antagonista de unión a PD-L1 es un anticuerpo, tal como un anticuerpo que es capaz de inhibir la unión de PD-L1 a PD-1 y B7.1, pero no altera la unión de PD-1 a PD-L2. En algunos ejemplos, y en los métodos y composiciones farmacéuticas reivindicados para su uso en el tratamiento, el anticuerpo antagonista de unión a PD-L1 comprendido en la terapia contra el cáncer es atezolizumab, que puede administrarse a una dosis de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 900 mg cada dos semanas (por ejemplo, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 900 mg cada dos semanas, por ejemplo, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg cada dos semanas). En algunas realizaciones, el atezolizumab se administra a una dosis de aproximadamente 840 mg cada dos semanas.

Como regla general, la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de unión al eje de PD-1 administrado al ser humano se encontrará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente mediante una o más administraciones. En algunas realizaciones, por ejemplo, el antagonista se administra en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 45 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg administrada a diario, por ejemplo. En algunas realizaciones, el antagonista se administra a 15 mg/kg. Sin embargo, pueden ser útiles otras pautas posológicas. En una realización, el antagonista de unión al eje PD-1 se administra a un ser humano a una dosis de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg o aproximadamente 1500 mg. En algunas realizaciones, el antagonista de unión al eje PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg cada dos semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de unión al eje PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 840 mg cada dos semanas. La dosis puede administrarse como una dosis única o como dosis múltiples (por ejemplo, 2 o 3 dosis), tales como infusiones. La dosis del anticuerpo administrada en un tratamiento de combinación puede reducirse en comparación con un solo tratamiento. En algunas realizaciones, por ejemplo, el método para tratar o retrasar la progresión del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en un individuo comprende una pauta posológica que comprende ciclos de tratamiento, en donde se administra al individuo, los días 1 y 15 de cada ciclo, el antagonista de unión al eje PD-1 humano a una dosis de aproximadamente 840 mg, en donde cada ciclo es de 28 días (es decir, cada ciclo se repite cada 28 días). El progreso de esta terapia se controla fácilmente mediante técnicas convencionales.

En algunos ejemplos, los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento incluyen la administración de una cantidad eficaz del taxano. Como regla general, la cantidad terapéuticamente eficaz del taxano administrado a un ser humano estará en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 75 mg/m², aproximadamente 100 mg/m², aproximadamente 125 mg/m², aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 200 mg/m², aproximadamente 225 mg/m², aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 275 mg/m² o aproximadamente 300 mg/m²), ya sea en una o más administraciones. En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento desvelado en el presente documento, y en los métodos y composiciones farmacéuticas reivindicados para su uso en el tratamiento, el taxano es nab-paclitaxel (ABRAXANE®). En algunas realizaciones, el nab-paclitaxel (ABRAXANE®) se administra al individuo a una dosis de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 125 mg/m² cada semana. En algunas realizaciones, el nab-paclitaxel (ABRAXANE®) se administra al individuo a una dosis de aproximadamente 100 mg/m² cada semana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administran aproximadamente 100 mg/m² de nab-paclitaxel (ABRAXANE®). En algunas realizaciones, el nab-paclitaxel (ABRAXANE®) se administra a 100 mg/m² una vez por semana. En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, se administra aproximadamente 125 mg/m² de paclitaxel. En algunos ejemplos, el taxano es paclitaxel. En algunos ejemplos, el paclitaxel se administra al individuo a una dosis de aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 125 mg/m² cada semana. En algunos ejemplos, el paclitaxel se administra al individuo a una dosis de aproximadamente 90 mg/m² cada semana. En algunos ejemplos, el paclitaxel se administra a 200 mg/m² cada tres semanas. En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el taxano puede administrarse semanalmente, cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días, o los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el nab-paclitaxel se administra al individuo los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. En otro ejemplo, en algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento desvelado en el presente documento, el paclitaxel se administra al individuo los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano se administran en una única pauta posológica. La administración de estos agentes puede ser simultánea o separada dentro del contexto de la pauta posológica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento incluyen una pauta posológica que comprende ciclos de tratamiento, en donde se administra al individuo, los días 1 y 15 de cada ciclo, el antagonista de unión al eje PD-1 humano a una dosis de aproximadamente 840 mg, y en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo, el taxano a una dosis de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m², repitiéndose cada ciclo cada 28 días. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento incluyen una pauta posológica que comprende ciclos de tratamiento, en donde se administra al individuo, los días 1 y 15 de cada ciclo, atezolizumab a una dosis de aproximadamente 840 mg, y en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo, nab-paclitaxel a una dosis de aproximadamente 100 mg/m², repitiéndose cada ciclo cada 28 días. En algunos ejemplos, los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento desvelado en el presente documento incluyen una pauta posológica que comprende ciclos de tratamiento, en donde se administra al individuo, los días 1 y 15 de cada ciclo, atezolizumab a una dosis de aproximadamente 840 mg, y en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo, paclitaxel a una dosis de aproximadamente 90 mg/m², repitiéndose cada ciclo cada 28 días.

En algunos ejemplos, los métodos proporcionados o desvelados en el presente documento comprenden además administrar una cantidad eficaz de un agente quimioterápico. En algunas realizaciones, el agente quimioterápico es un agente quimioterápico a base de platino, tal como carboplatino.

En algunas realizaciones, la terapia de combinación de la invención comprende la administración del antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano. En los métodos y composiciones farmacéuticas reivindicados para su uso en el tratamiento, el antagonista de unión al eje PD-1 comprendido en la terapia contra el cáncer es atezolizumab y el taxano es nab-paclitaxel. El antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse de cualquier manera adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse secuencialmente (en tiempos diferentes) o de forma concurrente (al mismo tiempo). En algunas realizaciones, el antagonista de unión al eje PD-1 está en una composición separada que la del taxano. En algunas realizaciones, el antagonista de unión al eje PD-1 está en la misma composición que el taxano.

El antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes. En algunas realizaciones, el antagonista de unión al eje PD-1 y/o el taxano se administra por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía tópica, por vía oral, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intraorbital, mediante implante, mediante inhalación, por vía intratecal, por vía intraventricular o por vía intranasal. En algunas realizaciones, el taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) se administra por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía tópica, por vía oral, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intraorbital, mediante implante, mediante inhalación, por vía intratecal, por vía intraventricular o por vía intranasal. Puede administrarse una cantidad eficaz del antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano para la prevención o el tratamiento de la enfermedad. La dosificación adecuada del antagonista de unión al eje PD-1 y/o del taxano puede determinarse en función del tipo de enfermedad que ha de tratarse, del tipo del antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano, de la gravedad y de la evolución de la enfermedad, del estado clínico del individuo, de la historia clínica del sujeto y de la respuesta al anticuerpo, y del criterio del médico especialista. En algunas realizaciones, el antagonista de unión al eje PD-1 y/o el taxano se administran por vía intravenosa mediante infusión.

En algunos ejemplos, los métodos proporcionados o desvelados en el presente documento pueden comprender además una terapia adicional. La terapia adicional puede ser radioterapia, cirugía (por ejemplo, lumpectomía y una mastectomía), quimioterapia, genoterapia, terapia de ADN, terapia vírica, terapia de ARN, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, nanoterapia, terapia con anticuerpos monoclonales o una combinación de los anteriores. La terapia adicional puede ser en forma de una terapia adyuvante o neoadyuvante. En algunos ejemplos, la terapia adicional es la administración de inhibidor enzimático de molécula pequeña o un agente antimetastático. En algunos ejemplos, la terapia adicional es la administración de agentes limitantes de los efectos secundarios del tratamiento, tales agentes contra las náuseas, etc.). En algunos ejemplos, la terapia adicional es radioterapia. En algunos ejemplos, la terapia adicional es cirugía. En algunos ejemplos, la terapia adicional es una combinación de radioterapia y cirugía. En algunos ejemplos, la terapia adicional es irradiación gamma. En algunos ejemplos, la terapia adicional es una terapia dirigida a la vía PI3K/AKT/mTOR, un inhibidor de HSP90, un inhibidor de tubulina, un inhibidor de la apoptosis y/o un agente quimiopreventivo. La terapia adicional puede ser uno o más de los agentes quimioterápicos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar un agente quimioterápico a base de platino con el antagonista de unión al eje PD-1 y taxano. En algunas realizaciones, el agente quimioterápico a base de platino es carboplatino. Las dosificaciones y la administración de carboplatino son bien conocidas en la técnica. Se administra una dosificación de ejemplo de carboplatino con un área bajo la curva (AUC) objetivo de 6 mg/ml. En algunas realizaciones, el carboplatino se administra por vía intravenosa cada 3 semanas.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen tratar a un individuo que padece mTNBC administrando anticuerpo

anti-PD-L1 atezolizumab a 800 mg administrado IV cada dos semanas (c2s), junto con nab-paclitaxel (ABRAXANE®) a 125 mg/m² IV cada semana (c1s), durante tres semanas en el contexto de un ciclo de tratamiento de 4 semanas (28 días), que puede repetirse hasta que haya pérdida del beneficio clínico, respuesta completa, remisión, o de otro modo, a criterio del médico especialista.

5

V. Otras terapias de combinación

En lo sucesivo, las referencias a "métodos de tratamiento de un paciente" y similares han de interpretarse como referencias a una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en dicho método de tratamiento de un paciente.

10

En el presente documento se desvelan, pero no se reivindican explícitamente, métodos para tratar o retrasar la progresión del cáncer de mama (por ejemplo, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico)) en un individuo que comprende administrar al individuo un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) junto con otro agente antineoplásico o terapia contra el cáncer. En algunos casos, los métodos comprenden administrar al individuo un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1), un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) y un agente terapéutico adicional. En los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 comprendido en la terapia contra el cáncer es atezolizumab y el taxano es nab-paclitaxel.

15

20

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y el taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) pueden administrarse junto con una quimioterapia o agente quimioterápico. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con una radioterapia o agente radioterápico. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con una terapia dirigida o agente terapéutico dirigido. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con una inmunoterapia o agente inmunoterápico, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal.

25

30

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que la potenciación de la estimulación de linfocitos T, promoviendo una molécula coestimuladora activadora o inhibiendo una molécula coestimuladora negativa, puede promover la muerte de células tumorales, tratando o retrasando de este modo la progresión del cáncer. En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista dirigido contra una molécula coestimuladora activadora. En algunos ejemplos, una molécula coestimuladora activadora puede incluir CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM o CD127. En algunos ejemplos, el agonista dirigido contra una molécula coestimuladora activadora es un anticuerpo agonista que se une a CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM o CD127. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista dirigido contra una molécula coestimuladora inhibidora. En algunos ejemplos, una molécula coestimuladora inhibidora puede incluir CTLA-4 (también conocido como CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B o arginasa. En algunos ejemplos, el antagonista dirigido contra una molécula coestimuladora inhibidora es un anticuerpo antagonista que se une a CTLA-4, PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B o arginasa.

35

40

45

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista dirigido contra CTLA-4 (también conocido como CD152), por ejemplo, un anticuerpo bloqueante. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con ipilimumab (también conocido como MDX-010, MDX-101 o YERVOY®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con tremelimumab. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista dirigido contra B7-H3 (también conocido como CD276), por ejemplo, un anticuerpo bloqueante. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con MGA271. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista dirigido contra un TGF beta, por ejemplo, metelimumab (también conocido como CAT-192), fresolimumab (también conocido como GC1008) o LY2157299.

50

55

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un tratamiento que comprende la transferencia adoptiva de un linfocito T (por ejemplo, un linfocito T citotóxico o CTL) que expresa un receptor de antígeno quimérico (CAR). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un tratamiento que comprende la transferencia adoptiva de un linfocito T que comprende un receptor de TGF beta negativo dominante, por ejemplo, un receptor de tipo II de TGF beta dominante negativo. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un tratamiento que comprende un protocolo HERCREEM (véase, por ejemplo, el identificador de ClinicalTrials.gov

60

65

NCT00889954).

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista dirigido contra CD137 (también conocido como TNFRSF9, 4-1BB o ILA), por ejemplo, un anticuerpo activador. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con urelumab (también conocido como BMS-663513). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista dirigido contra CD40, por ejemplo, un anticuerpo activador. En algunas realizaciones, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con CP-870893. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista dirigido contra OX40 (también conocido como CD134), por ejemplo, un anticuerpo activador. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un anticuerpo anti-OX40 (por ejemplo, AgonOX). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista dirigido contra CD27, por ejemplo, un anticuerpo activador. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con CDX-1127. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista dirigido contra la indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO). En algunos ejemplos, con el antagonista de IDO se encuentra 1-metil-D-triptófano (también conocido como 1-D-MT).

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un conjugado anticuerpo-fármaco. En algunos ejemplos, el conjugado anticuerpo-fármaco comprende mertansina o monometil auristatina E (MMAE). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un conjugado anticuerpo anti-NaPi2b-MMAE (también conocido como DNIB0600A o RG7599). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con trastuzumab emtansina (también conocida como T-DM1, ado-trastuzumab emtansina o KADCYLA®, Genentech). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con DMUC5754A. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al receptor de endotelina B (EDNBR), por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra EDNBR conjugado con MMAE.

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de la angiogénesis. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un anticuerpo dirigido contra un VEGF, por ejemplo, VEGF-A. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, MPDL3280A) y el taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) pueden administrarse junto con bevacizumab (también conocido como AVASTIN®, Genentech). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un anticuerpo dirigido contra la angiopoyetina 2 (también conocida como Ang2). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con MED13617.

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agente antineoplásico. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agente dirigido a CSF-1R (también conocido como M-CSFR o CD115). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con anti-CSF-1R (también conocido como IMC-CS4). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un interferón, por ejemplo, interferón alfa o interferón gamma. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con Roferón-A (también conocido como interferón alfa-2a recombinante). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con GM-CSF (también conocido como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano recombinante, rhu GM-CSF, sargramostim o LEUKINE®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con IL-2 (también conocida como aldesleucina o PROLEUKIN®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con IL-12. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un anticuerpo dirigido contra CD20. En algunos ejemplos, el anticuerpo dirigido contra CD20 es obinutuzumab (también conocido como GA101 o GAZYVA®) o rituximab. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un anticuerpo dirigido contra GITR. En algunos ejemplos, el anticuerpo dirigido contra GITR es TRX518.

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con una vacuna contra el cáncer. En algunos ejemplos, la vacuna contra el cáncer es una vacuna peptídica contra el cáncer, que en algunas realizaciones es una vacuna peptídica contra el cáncer personalizada. En algunas realizaciones, la vacuna peptídica contra el cáncer es un péptido largo multivalente, un multipéptido, un cóctel de péptidos, un péptido híbrido o una vacuna de células dendríticas pulsadas con péptidos (véase, por ejemplo, Yamada *et al.*, *Cancer Sci*, 104:14-21, 2013). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un adyuvante. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden

administrarse junto con un tratamiento que comprende un agonista de TLR, por ejemplo, Poli-ICLC (también conocido como HILTONOL®), LPS, MPL o CpG ODN. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con IL-1. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con HMGB1. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista de IL-10. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista de IL-4. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista de IL-13. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un antagonista de HVEM. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista de ICOS, por ejemplo, mediante la administración de ICOS-L o un anticuerpo agonista dirigido contra ICOS. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un tratamiento dirigido a CX3CL1. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un tratamiento dirigido a CXCL9. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un tratamiento dirigido a CXCL10. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un tratamiento dirigido a CCL5. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista de LFA-1 o ICAM1. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un agonista de Selectina.

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento proporcionado o desvelado en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con una terapia dirigida. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de B-Raf. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con vemurafenib (también conocido como ZELBORAF®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con dabrafenib (también conocido como TAFINLAR®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con erlotinib (también conocido como TARCEVA®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de una MEK, tal como MEK1 (también conocida como MAP2K1) o MEK2 (también conocida como MAP2K2). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con cobimetinib (también conocido como GDC-0973 o XL-518). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con trametinib (también conocido como MEKINIST®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de K-Ras. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de c-Met. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con onartuzumab (también conocido como MetMAB). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de Alk. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con AF802 (también conocido como CH5424802 o alectinib). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de una fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con BKM120. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con idelalisib (también conocido como GS-1101 o CAL-101). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con perifosina (también conocida como KRX-0401). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de Akt. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 puede administrarse junto con MK2206. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con GSK690693. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con GDC-0941. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor de mTOR. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con sirolimus (también conocido como rapamicina). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con temsirolimus (también conocido como CCI-779 o TORISEL®). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con everolimus (también conocido como RAD001). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con ridaforolimus (también conocido como AP-23573, MK-8669 o deforolimus). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con OSI-027. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con AZD8055. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con INK128. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con un inhibidor dual de PI3K/mTOR. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con XL765. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con GDC-0980. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con BEZ235 (también conocido como NVP-BEZ235). En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con BGT226. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con GSK2126458. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con PF-04691502. En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 y el taxano pueden administrarse junto con PF-05212384 (también conocido como PKI-587).

En cualquiera de los ejemplos anteriores de los métodos o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento

desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 puede ser un antagonista de unión al eje PD-1 humano.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos o composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el antagonista de unión al eje PD-1 es un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1.

En algunos ejemplos de cualquiera de los métodos o composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el taxano es nab-paclitaxel.

En otros ejemplos de cualquiera de los métodos o composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento desvelado, pero no reivindicado explícitamente, en el presente documento, el taxano es paclitaxel.

VI. Antagonistas de unión al eje de PD-1

En el presente documento se desvelan, pero no se reivindican explícitamente, métodos para identificar a un paciente que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que incluye un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). También se desvelan, pero no se reivindican explícitamente, métodos de selección de una terapia para un paciente que padece cáncer de mama (por ejemplo, un TNBC localmente avanzado o metastásico), por ejemplo, una terapia contra el cáncer que incluye un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). En el presente documento se desvelan además, pero no se reivindican explícitamente, métodos para tratar o retrasar la progresión del cáncer de mama (por ejemplo, el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico) (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). Por ejemplo, en algunos ejemplos, el paciente es PD-L1-positivo. En el presente documento también se desvelan, pero no se reivindican explícitamente, métodos de potenciación de la función inmunitaria en un individuo que tiene cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama localmente avanzado o metastásico) (por ejemplo, TNBC localmente avanzado o metastásico) que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). Cualquiera de los métodos desvelados, pero no reivindicados explícitamente, en el presente documento, puede implicar cualquiera de los antagonistas de unión al eje PD-1 que se describen a continuación.

Por ejemplo, un antagonista de unión al eje de PD-1 incluye un antagonista de unión a PD-L1, un antagonista de unión a PD-1 y un antagonista de unión a PD-L2. PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) también se denomina en la técnica "ligando 1 de muerte celular programada 1", "PDCD1LG1", "CD274", "B7-H", y "PDL1". Un ejemplo de PD-L1 humano se muestra en el número de registro de UniProtKB/Swiss-Prot N.º Q9NZQ7.1. PD-1 (muerte programada 1) también se denomina en la técnica "muerte celular programada 1", "PDCD1", "CD279", y "SLEB2". Un ejemplo de PD-1 humana se muestra en el número de registro de UniProtKB/Swiss-Prot Q15116. PD-L2 (ligando 2 de muerte programada) también se denomina en la técnica "ligando 2 de muerte celular programada 1", "PDCD1LG2", "CD273", "B7-DC", "Btdc", y "PDL2". Un ejemplo de PD-L2 humana se muestra en el número de registro de UniProtKB/Swiss-Prot Q9BQ51. En algunos ejemplos, PD-L1, PD-1 y PD-L2 son PD-L1, PD-1 y PD-L2 humanos.

En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en atezolizumab, YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (durvalumab) y MSB0010718C (avelumab). El anticuerpo YW243.55.S70 es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO2007/005874. MEDI4736 es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 descrito en los documentos WO2011/066389 y US2013/034559. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es capaz de inhibir la unión entre PD-L1 y PD-1 y/o entre PD-L1 y B7-1. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo monoclonal. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un fragmento de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')₂. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo humanizado. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo humano.

Se describen ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 útiles para los métodos desvelados, pero no reivindicados explícitamente, en el presente documento, y métodos para fabricar los mismos en la solicitud de patente PCT WO 2010/077634, el documento WO 2007/005874, el documento WO 2011/066389 y el documento US 2013/034559. Los anticuerpos anti-PD-L1 útiles en los métodos desvelados, pero no reivindicados explícitamente, en el presente documento, que incluyen composiciones que contienen dichos anticuerpos, pueden usarse en combinación con un taxano para tratar el cáncer.

En algunos ejemplos, un antagonista de unión a PD-1 es una molécula que inhibe la unión de PD-1 a sus compañeros de unión al ligando. En un ejemplo específico, los compañeros de unión al ligando de PD-1 son PD-L1 y/o PD-L2. En

otro ejemplo, un antagonista de unión a PD-L1 es una molécula que inhibe la unión de PD-L1 a sus compañeros de unión. En un ejemplo específico, los compañeros de unión de PD-L1 son PD-1 y/o B7-1. En otro ejemplo, un antagonista de unión a PD-L2 es una molécula que inhibe la unión de PD-L2 a sus compañeros de unión. En un ejemplo específico, un compañero de unión de PD-L2 es PD-1. El antagonista puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión al antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión o un oligopéptido.

En algunos ejemplos, el antagonista de unión a PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico). En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en MDX 1106 (nivolumab), MK-3475 (pembrolizumab), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810 y BGB-108. En algunos ejemplos, el antagonista de unión a PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina). En algunos ejemplos, el antagonista de unión a PD-1 es AMP-224. En algunos ejemplos, el antagonista de unión a PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. MDX-1106, también conocido como MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, o nivolumab, es un anticuerpo anti-PD-1 descrito en el documento WO2006/121168. MK-3475, también conocido como pembrolizumab, es un anticuerpo anti-PD-1 descrito en el documento WO2009/114335. AMP-224, también conocido como B7-DCIg, es un receptor soluble de fusión PD-L2-Fc descrito en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342.

Anticuerpos anti-PD-L1

El anticuerpo anti-PD-L1 de la terapia contra el cáncer de los métodos reivindicados y de las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento es atezolizumab.

En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas desvelados, pero no reivindicados explícitamente, en el presente documento, el anticuerpo en la formulación comprende al menos un triptófano (por ejemplo, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro) en la secuencia de cadena pesada y/o ligera. En algunos ejemplos, el aminoácido triptófano está en las regiones HVR, regiones marco conservadas y/o regiones constantes del anticuerpo. En algunos ejemplos, el anticuerpo comprende dos o tres restos triptófano en las regiones HVR. En algunos ejemplos, el anticuerpo en la formulación es un anticuerpo anti-PD-L1. PD-L1 (ligando de muerte programada 1), también conocido como PDL1, B7-H1, B7-4, CD274 y B7-H, es una proteína transmembrana y su interacción con PD-1 inhibe la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el presente documento se une a PD-L1 humano. En la solicitud de patente PCT WO 2010/077634 A1 y la patente de los EE.UU. N.º 8.217.149 se describen ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 que pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento.

En algunos ejemplos de los métodos desvelados, pero no reivindicados explícitamente, en el presente documento, el anticuerpo anti-PD-L1 es capaz de inhibir la unión entre PD-L1 y PD-1 y/o entre PD-L1 y B7-1. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo monoclonal. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un fragmento de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')₂. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo humanizado. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo humano.

En los métodos descritos en el presente documento pueden usarse anticuerpos anti-PD-L1 descritos en el documento WO 2010/077634 A1 y el documento US 8.217.149. En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas desvelados, pero no reivindicados explícitamente, en el presente documento, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende una secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 3 y/o una secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 4. En aún otro ejemplo, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una región variable de cadena pesada y/o una secuencia de región variable de cadena ligera, en donde:

(a) la secuencia de cadena pesada tiene al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 3) y

(b) la secuencia de cadena ligera tiene al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTD

FTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTVKVEIKR (SEQ ID NO:4).

En un ejemplo, el anticuerpo dirigido contra PD-L1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en donde:

- (a) la secuencia de HVR-H1 es GFTFSX₁SWIH (SEQ ID NO: 5);
 (b) la secuencia de HVR-H2 es AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG (SEQ ID NO: 6);
 (c) la secuencia de HVR-H3 es RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 7);

en donde adicionalmente: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S. En un aspecto específico, X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T.

5 En otro ejemplo, el polipéptido comprende además secuencias marco de cadena pesada de región variable yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4). En otro ejemplo más, las secuencias marco derivan de secuencias marco consenso humanas. En un ejemplo adicional, las secuencias marco son el marco consenso del subgrupo III de VH. En aún otro ejemplo, al menos una de las secuencias marco es la siguiente:

- HC-FR1 es EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 8)
 HC-FR2 es WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 9)
 HC-FR3 es RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 10)
 HC-FR4 es WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 11).

10 En un aspecto adicional más, el polipéptido de cadena pesada se combina además con una cadena ligera de región variable que comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde:

- (a) la secuencia de HVR-L1 es RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (SEQ ID NO: 12);
 (b) la secuencia de HVR-L2 es SASX₉LX₁₀S, (SEQ ID NO: 13);
 (c) la secuencia de HVR-L3 es QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (SEQ ID NO: 14);

15 en donde: X₄ es D o V; X₅ es V o I; X₆ es S o N; X₇ es A o F; X₈ es V o L; X₉ es F o T; X₁₀ es Y o A; X₁₁ es Y, G, F o S; X₁₂ es L, Y, F o W; X₁₃ es Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ es H, V, P, T o I; X₁₅ es A, W, R, P o T. En otro aspecto más, X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H; X₁₅ es A.

20 En aún otro ejemplo, la cadena ligera comprende además secuencias marco de cadena ligera de región variable yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En aún otro ejemplo, las secuencias marco derivan de secuencias marco consenso humanas. En aún otro ejemplo, las secuencias marco son marco consenso VL kappa I. En aún otro ejemplo, al menos una de la secuencia marco es la siguiente:

- LC-FR1 es DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (SEQ ID NO: 15)
 LC-FR2 es WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 16)
 LC-FR3 es GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 17)
 LC-FR4 es FGQGTEKVEIKR (SEQ ID NO: 18).

25 En otro ejemplo, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o un fragmento de unión a antígeno que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende una HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en donde, además:

- (i) la secuencia de HVR-H1 es GFTFSX₁SWIH; (SEQ ID NO: 5)
 (ii) la secuencia de HVR-H2 es AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG (SEQ ID NO: 6)
 (iii) la secuencia de HVR-H3 es RHWPGGFDY, y (SEQ ID NO: 7)

30 (b) la cadena ligera comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde, además:

- (i) la secuencia de HVR-L1 es RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (SEQ ID NO: 12)
 (ii) la secuencia de HVR-L2 es SASX₉LX₁₀S; y (SEQ ID NO: 13)
 (iii) la secuencia de HVR-L3 es QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T; (SEQ ID NO: 14)

35 en donde: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S; X₄ es D o V; X₅ es V o I; X₆ es S o N; X₇ es A o F; X₈ es V o L; X₉ es F o T; X₁₀ es Y o A; X₁₁ es Y, G, F o S; X₁₂ es L, Y, Para W; X₁₃ es Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ es H, V, P, T o I; X₁₅ es A, W, R, P o T. En un aspecto específico, X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T. En otro aspecto, X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H; X₁₅ es A. En otro aspecto más, X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T, X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H y X₁₅ es A.

40 En un ejemplo adicional, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4) y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En aún otro ejemplo, las secuencias marco derivan de secuencias marco consenso humanas. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena pesada derivan de un subgrupo I de Kabat, secuencia II o III. En aún otro ejemplo, la secuencia marco de cadena pesada es un marco de

45

consenso del subgrupo III de VH. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena pesada se exponen como SEQ ID NO: 8, 9, 10 y 11. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera derivan de una secuencia del subgrupo I, II, III o IV de Kabat kappa. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera son marco consenso VL kappa I. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena ligera se exponen como SEQ ID NO: 15, 16, 17 y 18.

En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En aún otro ejemplo, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2B, IgG3 y IgG4. En aún otro ejemplo específico, la región constante humana es IgG1. En aún otro ejemplo, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B y IgG3. En aún otro ejemplo, la región constante murina es IgG2A. En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o mínima. En aún otro ejemplo específico, la función efectora mínima es resultado de una "mutación Fc sin efector" o aglucosilación. En un ejemplo adicional más, la mutación Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

En otro ejemplo más, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende además una secuencia de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 que tiene al menos el 85 % de identidad de secuencia con GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 19), AWISPYGGSTYYADSVKVG (SEQ ID NO: 20) y RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 21), respectivamente, o

(b) la cadena ligera comprende además una secuencia de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 que tiene al menos el 85 % de identidad de secuencia con RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 22), SASFLYS (SEQ ID NO: 23) y QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 24), respectivamente.

En un ejemplo específico, la identidad de secuencia es del 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %.

En otro ejemplo, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4) y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En otro ejemplo más, las secuencias marco derivan de secuencias marco consenso humanas. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena pesada derivan de un subgrupo I de Kabat, secuencia II o III. En aún otro ejemplo, la secuencia marco de cadena pesada es un marco de consenso del subgrupo III de VH. En un aspecto adicional más, una o más de las secuencias marco de cadena pesada se exponen como SEQ ID NO: 8, 9, 10 y 11. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera derivan de una secuencia del subgrupo I, II, III o IV de Kabat kappa. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera son marco consenso VL kappa I. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena ligera se exponen como SEQ ID NO: 15, 16, 17 y 18.

En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En aún otro ejemplo, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2B, IgG3, IgG4. En aún otro ejemplo específico, la región constante humana es IgG1. En aún otro ejemplo, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3. En un aspecto adicional más, la región constante murina es IgG2A. En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o mínima. En aún otro ejemplo específico, la función efectora mínima es resultado de una "mutación Fc sin efector" o aglucosilación. En un ejemplo adicional más, la mutación Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

En otro ejemplo adicional, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la secuencia de cadena pesada tiene al menos el 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:25),

y/o

(b) las secuencias de cadena ligera tienen al menos el 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:4).

En un ejemplo específico, la identidad de secuencia es del 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %.

el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %. En otro ejemplo, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4) y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En otro ejemplo más, las secuencias marco derivan de secuencias marco consenso humanas. En un ejemplo adicional, las secuencias marco de cadena pesada derivan de un subgrupo I de Kabat, secuencia II o III. En aún otro ejemplo, la secuencia marco de cadena pesada es un marco de consenso del subgrupo III de VH. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena pesada se exponen como SEQ ID NO: 8, 9, 10 y WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 27).

En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera derivan de una secuencia del subgrupo I, II, II o IV de Kabat kappa. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera son marco consenso VL kappa I. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena ligera se exponen como SEQ ID NO: 15, 16, 17 y 18.

En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En aún otro ejemplo, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, IgG4. En aún otro ejemplo específico, la región constante humana es IgG1. En aún otro ejemplo, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3. En aún otro ejemplo, la región constante murina es IgG2A. En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o mínima. En aún otro ejemplo específico, la función efectora mínima es resultado de la producción en células procarióticas. En otro ejemplo específico adicional, la función efectora mínima es resultado de una "mutación Fc sin efector" o aglucosilación. En un ejemplo adicional más, la mutación Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

En un ejemplo adicional, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4) y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En aún otro ejemplo, las secuencias marco derivan de secuencias marco consenso humanas. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena pesada derivan de un subgrupo I de Kabat, secuencia II o III. En aún otro ejemplo, la secuencia marco de cadena pesada es un marco de consenso del subgrupo III de VH. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena pesada es la siguiente:

HC-FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	(SEQ ID NO: 29)
HC-FR2	WVRQAPGKGLEWVA	(SEQ ID NO: 30)
HC-FR3	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	(SEQ ID NO: 10)
HC-FR4	WGQGLTVTVSS	(SEQ ID NO: 27).

En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera derivan de una secuencia del subgrupo I, II, II o IV de Kabat kappa. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera son marco consenso VL kappa I. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena ligera es la siguiente:

LC-FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	(SEQ ID NO: 15)
LC-FR2	WYQQKPGKAPKLLIY	(SEQ ID NO: 16)
LC-FR3	GVPSRFGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC	(SEQ ID NO: 17)
LC-FR4	FGQGTKVEIK	(SEQ ID NO: 28).

En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En aún otro ejemplo, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, IgG4. En aún otro ejemplo específico, la región constante humana es IgG1. En aún otro ejemplo, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3. En aún otro ejemplo, la región constante murina es IgG2A. En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o mínima. En otro ejemplo específico adicional, la función efectora mínima es resultado de una "mutación Fc sin efector" o aglucosilación. En un ejemplo adicional más, la mutación Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

En otro ejemplo más, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

- (c) la cadena pesada comprende además una secuencia de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 que tiene al menos el 85 % de identidad de secuencia con GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 19), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 20) y RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 21), respectivamente, y/o
- (d) la cadena ligera comprende además una secuencia de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 que tiene al menos el 85 % de identidad de secuencia con RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 22), SASFLYS (SEQ ID NO: 23) y QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 24), respectivamente.

En un ejemplo específico, la identidad de secuencia es del 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %.

En otro ejemplo, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4) y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias marco yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En otro ejemplo más, las secuencias marco derivan de secuencias marco consenso humanas. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena pesada derivan de un subgrupo I de Kabat, secuencia II o III. En aún otro ejemplo, la secuencia marco de cadena pesada es un marco de consenso del subgrupo III de VH. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena pesada se exponen como SEQ ID NO: 8, 9, 10 y WGQGTSLVTSSASTK (SEQ ID NO: 31).

En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera derivan de una secuencia del subgrupo I, II, III o IV de Kabat kappa. En aún otro ejemplo, las secuencias marco de cadena ligera son marco consenso VL kappa I. En aún otro ejemplo, una o más de las secuencias marco de cadena ligera se exponen como SEQ ID NO: 15, 16, 17 y 18. En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En aún otro ejemplo, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2, IgG3, IgG4. En aún otro ejemplo específico, la región constante humana es IgG1. En aún otro ejemplo, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3. En aún otro ejemplo, la región constante murina es IgG2A. En aún otro ejemplo específico, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o mínima. En aún otro ejemplo específico, la función efectora mínima es resultado de una "mutación Fc sin efector" o aglucosilación. En un ejemplo adicional más, la mutación Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

En aún otro ejemplo, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la secuencia de cadena pesada tiene al menos el 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWWRQAPGKGLEWWAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTSLVTSSASTK (SEQ ID NO:26),

o
(b) las secuencias de cadena ligera tienen al menos el 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:4).

En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde la secuencia de región variable de cadena ligera tiene al menos el 85 %, al menos el 86 %, al menos el 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde la secuencia de región variable de cadena pesada tiene al menos el 85 %, al menos el 86 %, al menos el 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde la secuencia de región variable de cadena ligera tiene al menos el 85 %, al menos el 86 %, al menos el 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y la secuencia de región variable de cadena pesada tiene al menos el 85 %, al menos el 86 %, al menos el 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26. En algunos ejemplos, pueden suprimirse, sustituirse o modificarse uno, dos, tres, cuatro o cinco restos de aminoácidos en el extremo N-terminal de la cadena pesada y/o ligera.

En aún otro ejemplo, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

(a) la secuencia de cadena pesada tiene al menos el 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
 TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
 GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKP
 SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:32),

- 5 y/o
 (b) las secuencias de cadena ligera tienen al menos el 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGT
 FTLTISSLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
 REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
 RGEC (SEQ ID NO:33).

- 10 En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de
 cadena pesada y una de cadena ligera, en donde la secuencia de cadena ligera tiene al menos el 85 %, al menos el
 86 %, al menos el 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al
 15 menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al
 menos el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33. En algunos ejemplos,
 el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de cadena pesada y una
 de cadena ligera, en donde la secuencia de cadena pesada tiene al menos el 85 %, al menos el 86 %, al menos el
 20 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al
 menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de
 identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-
 PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de cadena pesada y una de cadena ligera,
 en donde la secuencia de cadena ligera tiene al menos el 85 %, al menos el 86 %, al menos el 87 %, al menos el
 25 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al
 menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia
 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 y la secuencia de cadena pesada tiene al menos el 85 %, al
 menos el 86 %, al menos el 87 %, al menos el 88 %, al menos el 89 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos
 el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %
 o al menos el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

- 30 En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-PD-L1 aislado está aglucosilado. La glucosilación de anticuerpos normalmente
 está ligada a N o ligada a O. Ligada a N se refiere a la unión del resto de hidrato de carbono con la cadena lateral de
 un resto de asparagina. Las secuencias tripeptídicas de asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es
 cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto de
 35 hidrato de carbono a la cadena lateral de asparagina. Por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas secuencias
 tripeptídicas en un polipéptido crea un sitio de glucosilación potencial. La glucosilación unida al átomo de O se refiere
 a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa con un hidroxiaminoácido, más
 frecuentemente serina o treonina, aunque también pueden usarse 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina. La eliminación
 de sitios de glucosilación de un anticuerpo se logra convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos de manera
 que se eliminan una o más de las secuencias tripeptídicas descritas anteriormente (para sitios de glucosilación unidos
 40 a N). La alteración puede hacerse por sustitución de un resto de asparagina, serina o treonina dentro del sitio de
 glucosilación de otro resto de aminoácido (por ejemplo, glicina, alanina o una sustitución conservadora).

- En cualquiera de los ejemplos del presente documento, el anticuerpo anti-PD-L1 aislado puede unirse a un PD-L1
 humano, por ejemplo, un PD-L1 humano como se muestra en el número de registro de UniProtKB/Swiss-Prot
 45 Q9NZQ7.1, o una variante del mismo.

Anticuerpos anti-PD-1

- En algunos ejemplos de los métodos y composiciones farmacéuticas desvelados, pero no reivindicados
 50 explícitamente, en el presente documento, el anticuerpo anti-PD-1 es MDX-1 106. Los nombres alternativos para
 "MDX-1106" incluyen MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 o nivolumab. En algunos ejemplos, el anticuerpo anti-
 PD-1 es nivolumab (número de registro de CAS: 946414-94-4). En aún otro ejemplo, el anticuerpo anti-PD-L1 es un
 anticuerpo anti-PD-1 aislado que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de
 aminoácidos de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 1 y/o una región variable de cadena ligera que

comprende la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 2. En aún otro ejemplo, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-1 aislado que comprende una secuencia de cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

- 5 (a) la secuencia de cadena pesada tiene al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena pesada:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGR
FTISRDNSKNTFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA
LGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK
VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLTP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:1),

- 10 y
(b) las secuencias de cadena ligera tienen al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de cadena ligera:

15 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD
FTLTISLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGKTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYF
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN
RGEC (SEQ ID NO:2).

Ácidos nucleicos, células hospedadoras y vectores

- 20 En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un ácido nucleico aislado que codifica cualquiera de los anticuerpos descritos en el presente documento. En algunos ejemplos, el ácido nucleico comprende además un vector adecuado para la expresión del ácido nucleico que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-PD-L1 descritos anteriormente. En aún otro ejemplo específico, el vector está en una célula hospedadora adecuada para la expresión del ácido nucleico. En aún otro ejemplo específico, la célula hospedadora es una célula eucariota o una
25 célula procariota. En aún otro ejemplo específico, la célula eucariota es una célula de mamífero, tal como célula de ovario de hámster chino (CHO).

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, puede prepararse usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante un proceso que comprende cultivar una célula hospedadora que contiene ácido nucleico que
30 codifica cualquiera de los anticuerpos anti-PD-L1, o fragmento de unión a antígeno descritos anteriormente en una forma adecuada para la expresión, en condiciones adecuadas para producir dicho anticuerpo o fragmento, y recuperar el anticuerpo o fragmento, o de acuerdo con cualquier método que se describe a continuación en la Sección VII.

VII. Preparación de anticuerpos

- 35 Los anticuerpos descritos en el presente documento se preparan usando técnicas disponibles en la técnica para generar anticuerpos, cuyos métodos de ejemplo se describen con más detalle en las siguientes secciones.

- 40 El anticuerpo se dirige contra un antígeno de interés (por ejemplo, PD-L1 (tal como un PD-L1 humano), PD1 (tal como PD-L1 humano), PD-L2 (tal como PD-L2 humano), etc.). Preferentemente, el antígeno es un polipéptido biológicamente importante y la administración del anticuerpo a un mamífero que padece un trastorno puede dar como resultado un beneficio terapéutico en ese mamífero.

- Un anticuerpo desvelado en el presente documento tiene una constante de disociación (K_d) de $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 150 \text{ nM}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 50 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0,1 \text{ nM}$, $\leq 0,01 \text{ nM}$ o $\leq 0,001 \text{ nM}$ (por ejemplo, 10^{-8} M o menor, por ejemplo, de 10^{-8} M a 10^{-13} M , por ejemplo, de 10^{-9} M a 10^{-13} M).

- 45 K_d se puede medir mediante un ensayo de unión con antígeno radiomarcado (RIA) realizado con la versión Fab de un anticuerpo de interés y su antígeno tal como se describe en el siguiente ensayo. La afinidad de unión de Fab en solución por el antígeno se mide equilibrando Fab con una concentración mínima de antígeno marcado con ^{125}I en presencia de una serie de titulaciones de antígeno no marcado, capturando después el antígeno unido con una placa recubierta con anticuerpo anti-Fab (véase, por ejemplo, Chen *et al.*, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). Para establecer las condiciones para el ensayo, se recubren durante una noche placas multipocillo MICROTITER® (Thermo Scientific)

con 5 µg/ml de un anticuerpo de captura anti-Fab (Cappel Labs) en carbonato de sodio 50 mM (pH 9,6) y posteriormente se bloquea con seroalbúmina bovina al 2 % (p/v) en PBS durante dos a cinco horas a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C). En una placa no adsorbente (número de cat. 269620), se mezclan 100 pM o 26 pM de antígeno [¹²⁵I] con diluciones seriadas de un Fab de interés. Después, el Fab de interés se incuba durante una noche; sin embargo, la incubación puede continuar durante un periodo más largo (por ejemplo, aproximadamente 65 horas) para garantizar que se alcanza el equilibrio. Posteriormente, las mezclas se transfieren a la placa de captura para incubación a temperatura ambiente (por ejemplo, durante una hora). Después, la solución se retira y la placa se lava ocho veces con polisorbato 20 al 0,1 % (TWEEN-20®) en PBS. Cuando las placas se han secado, se añaden 150 µl/pocillo de centelleador (MICROSCINT-20™; Packard) y las placas se cuentan en un contador gamma TOPCOUNT™ (Packard) durante diez minutos. Se eligen las concentraciones de cada Fab que proporcionan menos de o igual al 20 % de la unión máxima para su uso en ensayos de unión competitiva.

Kd puede medirse usando ensayos de resonancia de plasmón superficial usando un BIACORE®-2000 o un BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) a 25 °C con chips CM5 de antígeno inmovilizados en aproximadamente 10 unidades de respuesta (UR). En resumen, los chips biosensores de dextrano carboximetilados (CM5, BIACORE, Inc.) se activan con clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Se diluye el antígeno con acetato de sodio 10 mM, pH 4,8, a 5 µg/ml (aproximadamente 0,2 µM) antes de la inyección a un caudal de 5 µl/minuto para lograr aproximadamente 10 unidades de respuesta (UR) de proteína acoplada. Después de la inyección del antígeno, se inyecta etanolamina 1 M para bloquear los grupos que no han reaccionado. Para las mediciones de cinética, se inyectan diluciones seriadas de factor dos de Fab (0,78 nM a 500 nM) en PBS con tensioactivo de polisorbato 20 al 0,05 % (TWEEN-20™) (PBST) a 25 °C a un caudal de aproximadamente 25 µl/min. Las velocidades de asociación ($k_{\text{asociación}}$) y las velocidades de disociación ($k_{\text{disociación}}$) se calculan usando un modelo de unión de Langmuir de uno a uno (BIACORE® Evaluation Software, versión 3.2) ajustando simultáneamente los sensogramas de asociación y disociación. La constante de disociación en equilibrio (Kd) se calcula como la relación $k_{\text{disociación}}/k_{\text{asociación}}$. Véase, por ejemplo, Chen *et al.*, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). Si la velocidad de asociación supera $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ mediante el ensayo de resonancia de plasmón superficial anterior, la velocidad de asociación puede determinarse usando una técnica de inactivación fluorescente que mide el aumento o la reducción de la intensidad de emisión de fluorescencia (excitación = 295 nm; emisión = 340 nm, paso de banda de 16 nm) a 25 °C de un anticuerpo anti-antígeno 20 nM (forma Fab) en PBS, pH 7,2, en presencia de concentraciones crecientes de antígeno medidas en un espectrómetro, tal como un espectrofotómetro equipado con detención de flujo (Aviv Instruments) o un espectrofotómetro SLM-AMINCO™ de serie 8000 (ThermoSpectronic) con una cubeta agitada.

(i) Preparación de antígenos

Pueden usarse antígenos solubles o fragmentos de los mismos, opcionalmente conjugados con otras moléculas, como inmunógenos para generar anticuerpos. Para moléculas transmembrana, tales como receptores, pueden usarse fragmentos de estos (por ejemplo, el dominio extracelular de un receptor) como inmunógeno. Como alternativa, las células que expresan la molécula transmembrana pueden usarse como inmunógeno. Dichas células pueden derivar de una fuente natural (por ejemplo, estirpes de células cancerosas) o pueden ser células que se han transformado mediante técnicas recombinantes para expresar la molécula transmembrana. Otros antígenos y formas de los mismos útiles para preparar anticuerpos serán evidentes para los expertos en la materia.

(ii) Determinados métodos a base de anticuerpos

Los anticuerpos policlonales se producen preferentemente en animales mediante múltiples inyecciones subcutáneas (s.c.) o intraperitoneales (i.p.) del antígeno pertinente y un adyuvante. Puede ser útil conjugar el antígeno pertinente con una proteína que es inmunogénica en la especie que se va a inmunizar, por ejemplo, hemocianina de lapa californiana, albúmina sérica, tiroglobulina de bovino, o un inhibidor de la tripsina de soja usando un agente bifuncional o derivatizante, por ejemplo, éster de maleimidobenzoyl sulfosuccinimida (conjugación a través de restos de cisteína), N-hidroxisuccinimida (a través de restos de lisina), glutaraldehído, anhídrido succínico, SOCl_2 o $\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{NR}$, donde R y R^1 son grupos alquilo diferentes.

Los animales se inmunizan frente al antígeno, conjugados inmunogénicos, o derivados combinando, por ejemplo, 100 µg o 5 µg de la proteína o conjugado (de conejos o ratones, respectivamente) con 3 volúmenes de adyuvante completo de Freund e inyectando la solución por vía intradérmica en múltiples sitios. Un mes después se estimula a los animales con 1/5 a 1/10 de la cantidad original del péptido o conjugado en adyuvante completo de Freund mediante inyección subcutánea en múltiples sitios. Siete a 14 días después los animales se desangran y el suero se evalúa para determinar el título de anticuerpos. Los animales se refuerzan hasta la meseta del título. Preferentemente, el animal se refuerza con el conjugado del mismo antígeno, pero se conjuga con una proteína diferente y/o a través de un reactivo de reticulación diferente. También pueden prepararse conjugados en un cultivo de células recombinantes como proteínas de fusión. Además, para potenciar la respuesta inmunitaria se usan, de forma adecuada, agentes de agregación tales como alumbre.

Los anticuerpos monoclonales pueden prepararse usando el método del hibridoma descrito por primera vez por Kohler *et al.*, *Nature*, 256:495 (1975), y descrito adicionalmente, por ejemplo, en Hongo *et al.*, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260

(1995), Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª ed. 1988); Hammerling *et al.*, en: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981) y Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) sobre hibridomas humano-humano. Los métodos adicionales incluyen los descritos, por ejemplo, en la pat. de los EE.UU. N.º 7.189.826 con respecto a la producción de anticuerpos IgM naturales humanos monoclonales a partir de estirpes celulares de hibridoma. La tecnología de hibridoma humano (tecnología de Trioma) se describe en Vollmers y Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) y Vollmers y Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

Para diversas otras técnicas de hibridoma, véanse, por ejemplo, las publicaciones de patente de los EE.UU. N.º 2006/258841; 2006/183887 (anticuerpos totalmente humanos), 2006/059575; 2005/287149; 2005/100546; y 2005/026229; y las patentes de los EE.UU. N.º 7.078.492 y 7.153.507. A continuación se describe un protocolo de ejemplo para producir anticuerpos monoclonales usando el método de hibridoma. En un ejemplo, un ratón u otro animal hospedador adecuado, tal como un hámster, se inmuniza para estimular linfocitos que producen o son capaces de producir anticuerpos que se unirán específicamente a la proteína utilizada para la inmunización. Los anticuerpos se generan en animales mediante múltiples inyecciones subcutáneas (SC) o intraperitoneales (IP) de un polipéptido o un fragmento del mismo, y un adyuvante, tal como monofosforil lípido A (MPL)/dicrinomicolato de trehalosa (TDM) (Ribi Immunochem. Research, Inc., Hamilton, MT). Un polipéptido descrito en el presente documento (por ejemplo, antígeno) o un fragmento del mismo puede prepararse usando métodos bien conocidos en la técnica, tales como métodos recombinantes, algunos de los cuales se describen adicionalmente en el presente documento. El suero de los animales inmunizados se analiza en busca de anticuerpos anti-antígeno y, opcionalmente, se administran inmunizaciones de refuerzo. Se aíslan linfocitos de animales que producen anticuerpos anti-antígeno. Como alternativa, los linfocitos pueden inmunizarse *in vitro*.

Después, se fusionan los linfocitos con células de mieloma usando un agente de fusión adecuado, tal como polietilenglicol, para formar una célula de hibridoma. Véase, por ejemplo, Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, págs. 59-103 (Academic Press, 1986). Pueden usarse células de mieloma que se fusionan de manera eficiente, sustentan la producción estable de altos niveles de anticuerpo por las células productoras de anticuerpos seleccionadas y son sensibles a un medio tal como un medio HAT. Las células de mieloma de ejemplo incluyen, pero sin limitación, estirpes de mieloma murino, tales como las derivadas de tumores de ratón MOPC-21 y MPC-11 disponibles en Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, Calif. EE.UU. y células SP-2 o X63-Ag8-653 disponibles en la American Type Culture Collection, Rockville, Md. EE.UU. Se han descrito también estirpes de células de mieloma humano y heteromieloma de ratón-humano para la producción de anticuerpos monoclonales humanos (Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur *et al.*, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, págs. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1987)).

Las células de hibridoma preparadas de este modo se siembran y cultivan en un medio de cultivo adecuado, por ejemplo, un medio que contiene una o más sustancias que inhiben el crecimiento o la supervivencia de las células de mieloma parentales sin fusionar. Por ejemplo, si las células de mieloma precursoras carecen de la enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT o HPRT, por sus siglas en inglés), el medio de cultivo para los hibridomas normalmente incluirá hipoxantina, aminopterina y timidina (medio HAT), cuyas sustancias evitan el crecimiento de células deficientes en HGPRT. Preferentemente, se usan métodos de cultivo de células de hibridoma sin suero para reducir el uso de suero derivado de animales, tales como el suero fetal bovino, como se describen, por ejemplo, en Even *et al.*, *Trends in Biotechnology*, 24(3), 105-108 (2006).

Se describen oligopéptidos como herramientas para mejorar la productividad de los cultivos de células de hibridoma en Franek, *Trends in Monoclonal Antibody Research*, 111-122 (2005). Específicamente, los medios de cultivo convencionales están enriquecidos con determinados aminoácidos (alanina, serina, asparagina, prolina), o con fracciones de hidrolizado de proteína, y la apoptosis puede suprimirse significativamente mediante oligopéptidos sintéticos, constituidos por tres a seis restos de aminoácidos. Los péptidos están presentes en concentraciones milimolares o superiores.

El medio de cultivo en el que crecen las células de hibridoma puede someterse a ensayo para determinar la producción de anticuerpos monoclonales que se unen a un anticuerpo desvelado en el presente documento. La especificidad de unión de los anticuerpos monoclonales producidos por células de hibridoma puede determinarse por inmunoprecipitación o mediante un ensayo de unión *in vitro*, tal como radioinmunoensayo (RIA) o un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). La afinidad de unión del anticuerpo monoclonal puede determinarse, por ejemplo, mediante análisis de Scatchard. Véase, por ejemplo, Munson *et al.*, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980).

Después de identificarse las células de hibridoma que producen anticuerpos de la especificidad, afinidad y/o actividad deseadas, los clones pueden subclonarse mediante procedimientos de dilución límite y cultivarse mediante métodos convencionales. Véase, por ejemplo, Goding, citado anteriormente. Los medios de cultivo adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, medio D-MEM o RPMI-1640. Además, las células de hibridoma pueden cultivarse *in vivo* como tumores ascíticos en un animal. Los anticuerpos monoclonales secretados por los subclones se separan adecuadamente del medio de cultivo, líquido ascítico o suero por procedimientos de purificación de inmunoglobulinas convencionales tales como, por ejemplo, proteína A-Sepharose, cromatografía de hidroxiapatita, electroforesis en gel, diálisis o cromatografía de afinidad. Un procedimiento para el aislamiento de proteínas de células de hibridoma se

describe en los documentos US 2005/176122 y la pat. de los EE.UU. N.º 6.919.436. El método incluye usar sales mínimas, tales como sales liotrópicas, en el proceso de unión y preferentemente también usando cantidades pequeñas de disolventes orgánicos en el proceso de elución.

5 (iii) Anticuerpos derivados de bibliotecas

Los anticuerpos desvelados en el presente documento pueden aislarse explorando bibliotecas combinatorias con respecto a anticuerpos con la actividad o actividades deseadas. Por ejemplo, en la técnica se conocen diversos métodos para generar bibliotecas de presentación en fagos y para explorar dichas bibliotecas con respecto a anticuerpos que poseen las características de unión deseadas. Se revisan métodos adicionales, por ejemplo, en Hoogenboom *et al.*, en *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) y se describen adicionalmente, por ejemplo, en McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554; Clackson *et al.*, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks y Bradbury, en *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); y Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

En determinados métodos de presentación en fagos, se clonan por separado repertorios de genes de VH y VL mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se recombinan aleatoriamente en fagotecas, que posteriormente pueden someterse a exploración con respecto a fagos de unión a antígeno como se describe en Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). Los fagos normalmente presentan fragmentos de anticuerpo, ya sea en forma de fragmentos Fv monocatenarios (scFv) o en forma de fragmentos Fab. Las bibliotecas de fuentes inmunizadas proporcionan anticuerpos de alta afinidad para el inmunógeno sin necesidad de construir hibridomas. Como alternativa, el repertorio sin tratar puede clonarse (por ejemplo, a partir de un ser humano) para proporcionar una única fuente de anticuerpos contra una amplia gama de antígenos no propios y también propios sin ninguna inmunización como se describe en Griffiths *et al.*, *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993). Por último, también pueden producirse sintéticamente bibliotecas sin exposición previa clonando segmentos de gen V no reordenados de células madre y usando cebadores para la PCR que contienen secuencia aleatoria para codificar las regiones CDR3 altamente variables y para lograr el reordenamiento *in vitro*, como se describe en Hoogenboom y Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). Las publicaciones de patente que describen fagotecas de anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo: la patente de los EE.UU. N.º 5.750.373 y las publicaciones de patente de los EE.UU. N.º 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 y 2009/0002360.

En el presente documento, se considera que los anticuerpos o los fragmentos de anticuerpos aislados de bibliotecas de anticuerpos humanos, son anticuerpos humanos o fragmentos de anticuerpos humanos.

(iv) Anticuerpos quiméricos, humanos y humanizados

En determinados ejemplos, un anticuerpo desvelado en el presente documento es un anticuerpo quimérico. Se describen determinados anticuerpos quiméricos, por ejemplo, en la patente de los EE.UU. N.º 4.816.567; y Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984). En un ejemplo, un anticuerpo quimérico comprende una región variable no humana (por ejemplo, una región variable derivada de un ratón, rata, hámster, conejo o primate no humano, tal como un mono) y una región constante humana. En un ejemplo adicional, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo "con la clase cambiada" en el que se ha cambiado la clase o subclase con respecto a la del anticuerpo precursor. Los anticuerpos quiméricos incluyen fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

En determinados ejemplos, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo humanizado. Normalmente, un anticuerpo no humano se humaniza para reducir la inmunogenicidad para seres humanos, a la vez que se conserva la especificidad y la afinidad del anticuerpo no humano precursor. Generalmente, un anticuerpo humanizado comprende uno o más dominios variables en los que las HVR, por ejemplo, las CDR, (o porciones de las mismas) derivan de un anticuerpo no humano y las FR (o porciones de las mismas) derivan de secuencias de anticuerpos humanos. Un anticuerpo humanizado también comprenderá opcionalmente al menos una porción de una región constante humana. En algunos ejemplos, se sustituyen algunos restos de FR en un anticuerpo humanizado por restos correspondientes de un anticuerpo no humano (por ejemplo, el anticuerpo del que proceden los restos de la HVR), por ejemplo, para restaurar o mejorar la especificidad o afinidad del anticuerpo.

Los anticuerpos humanizados y los métodos para producirlos se revisan, por ejemplo, en Almagro y Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) y se describen adicionalmente, por ejemplo, en Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); Queen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); las patentes de los EE.UU. N.º 5. 821.337, 7.527.791, 6.982.321 y 7.087.409; Kashmiri *et al.*, *Methods* 36:25-34 (2005) (que describe un injerto de SDR (a-CDR)); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (que describe la "modificación de la superficie"); Dall'Acqua *et al.*, *Methods* 36:43-60 (2005) (que describe el "reordenamiento de FR"); y Osbourn *et al.*, *Methods* 36:61-68 (2005) y Klimka *et al.*, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (que describe el enfoque de "selección guiada" para el reordenamiento de FR).

Las regiones marco conservadas humanas que pueden usarse para humanización incluyen, pero sin limitación: regiones marco conservadas seleccionadas usando el método de "mejor ajuste" (véase, por ejemplo, Sims *et al. J.*

Immunol. 151:2296 (1993)); regiones marco conservadas derivadas de la secuencia consenso de anticuerpos humanos de un subgrupo particular de regiones variables de cadena ligera o pesada (véanse, por ejemplo, Carter *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); y Presta *et al. J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); regiones marco conservadas humanas maduras (mutadas somáticamente) o regiones marco conservadas de estirpe germinal humana (véase, por ejemplo, Almagro y Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); y regiones marco conservadas derivadas de la exploración de bibliotecas de FR (véanse, por ejemplo, Baca *et al., J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) y Rosok *et al., J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

En determinados ejemplos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento es un anticuerpo humano. Los anticuerpos humanos pueden prepararse usando diversas técnicas conocidas en la técnica. Se describen anticuerpos humanos, de manera general, en van Dijk y van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) y Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

Pueden prepararse anticuerpos humanos administrando un inmunógeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir anticuerpos humanos inalterados o anticuerpos inalterados con regiones variables humanas en respuesta a la exposición a antígenos. Dichos animales normalmente contienen la totalidad o una porción de los loci de inmunoglobulina humanos, que sustituyen los loci endógenos de la inmunoglobulina, o que están presentes extracromosómicamente o integrados de forma aleatoria en los cromosomas de los animales. En dichos ratones transgénicos, generalmente se han inactivado los loci de inmunoglobulina endógenos. Para una revisión de los métodos para obtener anticuerpos humanos derivados de animales transgénicos, véase Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). Véase también, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N.º 6.075.181 y 6.150.584, que describen la tecnología XENOMOUSE™; la patente de los EE.UU. N.º 5.770.429 que describe la tecnología HUMAB®; la patente de los EE.UU. N.º 7.041.870 que describe la tecnología K-M MOUSE® y la publicación de solicitud de patente de los EE.UU. N.º US 2007/0061900, que describe la tecnología VELOCIMOUSE®. Las regiones variables humanas derivadas de anticuerpos inalterados generados por dichos animales pueden modificarse, además, por ejemplo, por combinación con una región constante humana diferente.

También pueden prepararse anticuerpos humanos mediante métodos a base de hibridoma. Se han descrito estirpes celulares de mieloma humano y de heteromieloma de ratón-humano para la producción de anticuerpos monoclonales humanos. (Véase, por ejemplo, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur *et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, págs. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1987); y Boerner *et al., J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) También se describen anticuerpos humanos generados mediante la tecnología de hibridoma de linfocitos B humanos en Li *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). Los métodos adicionales incluyen los descritos, por ejemplo, en la patente de los EE.UU. N.º 7.189.826 (que describe la producción de anticuerpos IgM humanos monoclonales de estirpes celulares de hibridoma) y Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (que describe hibridomas de humano-humano). La tecnología de hibridoma humano (tecnología de Trioma) también se describe en Vollmers y Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) y Vollmers y Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

También pueden generarse anticuerpos humanos aislando secuencias de dominio variable de clon de Fv seleccionadas de bibliotecas de presentación en fagos de origen humano. Posteriormente, pueden combinarse dichas secuencias de dominio variable con un dominio constante humano deseado. Más adelante se describen técnicas para seleccionar anticuerpos humanos de bibliotecas de anticuerpos.

(v) Fragmentos de anticuerpos

Los fragmentos de anticuerpos pueden generarse por medios tradicionales, tales como digestión enzimática o mediante técnicas recombinantes. En determinadas circunstancias, existen ventajas derivadas del uso de fragmentos de anticuerpos, en lugar de anticuerpos completos. El tamaño más pequeño de los fragmentos permite un aclaramiento rápido y puede conducir a un mejor acceso a los tumores sólidos. Para una revisión de algunos fragmentos de anticuerpo, véase Hudson *et al.* (2003) *Nat. Med.* 9:129-134.

Se han desarrollado diversas técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpo. Tradicionalmente, estos fragmentos se obtenían mediante digestión proteolítica de anticuerpos intactos (véase, por ejemplo, Morimoto *et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 24:107-117 (1992); y Brennan *et al., Science*, 229:81 (1985)). Sin embargo, estos fragmentos ahora pueden producirse directamente mediante células hospedadoras recombinantes. Los fragmentos de anticuerpo Fab, Fab', Fv y ScFv pueden expresarse y secretarse a partir de *E. coli*, permitiendo por lo tanto la producción fácil de grandes cantidades de estos fragmentos. Los fragmentos de anticuerpo pueden aislarse de las fagotecas de anticuerpos analizadas anteriormente. Como alternativa, los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse directamente de *E. coli* y acoplarse químicamente para formar fragmentos F(ab')₂ (Carter *et al., Bio/Technology* 10:163-167 (1992)). De acuerdo con otro enfoque, pueden aislarse directamente fragmentos F(ab')₂ de cultivo de células hospedadoras recombinantes. Los fragmentos Fab y F(ab')₂ con una semivida *in vivo* aumentada que comprende restos del epítipo de unión al receptor de rescate se describen en la patente de los EE.UU. N.º 5.869.046. Otras técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpo serán evidentes para los expertos en la materia. En determinados ejemplos, un anticuerpo es un fragmento Fv monocatenario (scFv). Véase, por ejemplo, el documento WO 93/16185; las patentes de los EE.UU. N.º 5.571.894; y 5.587.458. Fv y scFv son las únicas especies

con sitios de combinación intactos que están desprovistos de regiones constantes; por lo tanto, pueden ser adecuados para la unión inespecífica reducida durante el uso *in vivo*. Las proteínas de fusión scFv pueden construirse para producir la fusión de una proteína efectora en el extremo amino o carboxi de un scFv. Véase *Antibody Engineering*, ed. Borrebaeck, citado anteriormente. El fragmento de anticuerpo también puede ser un "anticuerpo lineal", por ejemplo, como se describe en la patente de los EE.UU. N.º 5.641.870, por ejemplo. Dichos anticuerpos lineales pueden ser monoespecíficos o biespecíficos.

(vi) *Anticuerpos multiespecíficos*

Los anticuerpos multiespecíficos tienen especificidades de unión para al menos dos epítomos diferentes, en los que los epítomos son por lo general de diferentes antígenos. Aunque dichas moléculas normalmente solo se unirán a dos epítomos diferentes (es decir, anticuerpos biespecíficos, BsAb), los anticuerpos con especificidades adicionales tales como anticuerpos inespecíficos se incluyen en esta expresión cuando se usan en el presente documento. Los anticuerpos biespecíficos pueden prepararse como anticuerpos de longitud completa o fragmentos de anticuerpo (por ejemplo anticuerpos biespecíficos de F(ab')₂).

Se conocen en la técnica métodos para preparar anticuerpos biespecíficos. La producción tradicional de anticuerpos biespecíficos de longitud completa se basa en la expresión conjunta de dos pares de cadena pesada y cadena ligera de la inmunoglobulina, donde las dos cadenas tienen diferentes especificidades (véase, por ejemplo, por ejemplo, Millstein *et al.*, *Nature*, 305:537-539 (1983)). Debido a la mezcla aleatoria de las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina, estos hibridomas (cuadromas) producen una mezcla potencial de 10 diferentes moléculas de anticuerpos, de las cuales solo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta, que generalmente se realiza mediante etapas de cromatografía de afinidad, es demasiado complicada y los rendimientos del producto son bajos. Se desvelan procedimientos similares en el documento WO 93/08829, y en Traunecker *et al.*, *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991).

Un enfoque conocido en la técnica para preparar anticuerpos biespecíficos es el enfoque de "botón en ojal" o "protuberancia en cavidad" (véase, por ejemplo, pat. de los EE.UU. N.º 5.731.168). En este enfoque, dos polipéptidos de inmunoglobulina (por ejemplo, polipéptidos de cadena pesada) comprenden cada uno una interfaz. Una interfaz de un polipéptido de inmunoglobulina interactúa con una interfaz correspondiente en el otro polipéptido de inmunoglobulina, permitiendo de este modo que se asocien los dos polipéptidos de inmunoglobulina. Estas interfaces pueden diseñarse de manera que un "botón" o "protuberancia" (estos términos pueden usarse indistintamente en el presente documento) situados en la interfaz de un polipéptido de inmunoglobulina se corresponde con un "ojal" o "cavidad" (estos términos pueden usarse indistintamente en el presente documento) situados en la interfaz del otro polipéptido de inmunoglobulina. En algunos ejemplos, el ojal es de tamaño idéntico o similar al del botón y está adecuadamente posicionado de manera que cuando las dos interfaces interactúan, el botón de una interfaz se puede posicionar en el ojal correspondiente de la otra interfaz. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que esto estabiliza el heteromultímero y favorece la formación del heteromultímero sobre otras especies, por ejemplo, homomultímeros. En algunos ejemplos, este enfoque puede usarse para promover la heteromultimerización de dos polipéptidos de inmunoglobulina diferentes, creando un anticuerpo biespecífico que comprende dos polipéptidos de inmunoglobulina con especificidades de unión para diferentes epítomos.

En algunos ejemplos, se puede construir un botón reemplazando una cadena lateral de aminoácidos pequeña con una cadena lateral más grande. En algunos ejemplos, se puede construir un ojal reemplazando una cadena lateral de aminoácidos grande con una cadena lateral más pequeña. Pueden existir botones u ojales en la interfaz original, o pueden introducirse sintéticamente. Por ejemplo, los botones u ojales se pueden introducir mediante síntesis alterando la secuencia de ácido nucleico que codifica la interfaz para reemplazar al menos un resto de aminoácido "original" con al menos un resto de aminoácido "importado". Los métodos para alterar secuencias de ácidos nucleicos pueden incluir técnicas de biología molecular estándar bien conocidas en la técnica. Los volúmenes de la cadena lateral de diversos restos de aminoácidos se muestran en la siguiente tabla. En algunos ejemplos, los restos originales tienen un volumen de cadena lateral pequeño (por ejemplo, alanina, asparagina, ácido aspártico, glicina, serina, treonina o valina), y los restos importados para formar un botón son aminoácidos de origen naturales y pueden incluir arginina, fenilalanina, tirosina y triptófano. En algunos ejemplos, los restos originales tienen un gran volumen de cadena lateral (por ejemplo, arginina, fenilalanina, tirosina y triptófano), y los restos importados para formar un ojal son aminoácidos de origen natural y pueden incluir alanina, serina, treonina y valina.

Tabla 1. Propiedades de los restos de aminoácidos

Aminoácido	Abreviatura de una letra	Masa ^a (Dalton)	Volumen ^b (Å ³)	Área superficial accesible ^c (Å ²)
Alanina (Ala)	A	71,08	88,6	115
Arginina (Arg)	R	156,20	173,4	225
Asparagina (Asn)	N	114,11	117,7	160
Ácido aspártico (Asp)	D	115,09	111,1	150

(continuación)

Aminoácido	Abreviatura de una letra	Masa ^a (Dalton)	Volumen ^b (Å ³)	Área superficial accesible ^c (Å ²)
Cisteína (Cys)	C	103,14	108,5	135
Glutamina (Gln)	Q	128,14	143,9	180
Ácido glutámico (Glu)	E	129,12	138,4	190
Glicina (Gly)	G	57,06	60,1	75
Histidina (His)	H	137,15	153,2	195
Isoleucina (Ile)	I	113,17	166,7	175
Leucina (Leu)	L	113,17	166,7	170
Lisina (Lys)	K	128,18	168,6	200
Metionina (Met)	M	131,21	162,9	185
Fenilalanina (Phe)	F	147,18	189,9	210
Prolina (Pro)	P	97,12	122,7	145
Serina (Ser)	S	87,08	89,0	115
Treonina (Thr)	T	101,11	116,1	140
Triptófano (Trp)	W	186,21	227,8	255
Tirosina (Tyr)	Y	163,18	193,6	230
Valina (Val)	V	99,14	140,0	155

^aPeso molecular del aminoácido menos el del agua. Valores de *Handbook of Chemistry and Physics*, 43^a ed. Cleveland, Chemical Rubber Publishing Co., 1961.

^bValores de A.A. Zamyatin, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 24:107-123, 1972.

^cValores de C. Chothia, *J. Mol. Biol.* 105:1-14, 1975. El área superficial accesible se define en las Figuras 6-20 de esta referencia.

- 5 En algunos ejemplos, los restos originales para formar un botón o un ojal se identifican basándose en la estructura tridimensional del heteromultímero. Las técnicas conocidas en la técnica para obtener una estructura tridimensional pueden incluir cristalografía de rayos X y RMN. En algunos ejemplos, la interfaz es el dominio CH3 de un dominio constante de inmunoglobulina. En estos ejemplos, la interfaz CH3/CH3 de la IgG₁ humana implica dieciséis restos en cada dominio ubicado en cuatro cadenas β antiparalelas. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los restos mutados se ubican preferentemente en las dos cadenas β antiparalelas centrales para minimizar el riesgo de que el disolvente circundante pueda alojar los botones, en lugar de los ojales compensatorios en el dominio CH3 asociado. En algunos ejemplos, las mutaciones que forman botones y ojales correspondientes en dos polipéptidos de inmunoglobulina corresponden a uno o más pares proporcionados en la siguiente tabla.

Tabla 2. Conjuntos de ejemplo de mutaciones formadoras de botones y ojales correspondientes

CH3 de la primera inmunoglobulina	CH3 de la segunda inmunoglobulina
T366Y	Y407T
T366W	Y407A
F405A	T394W
Y407T	T366Y
T366Y:F405A	T394W:Y407T
T366W:F405W	T394S:Y407A
F405W:Y407A	T366W:T394S
F405W	T394S
Las mutaciones se representan mediante el resto original, seguido de la posición que usa el sistema de numeración de Kabat, y a continuación el resto importado (todos los restos se proporcionan en un código de aminoácidos de una sola letra). Las mutaciones múltiples están separadas por dos puntos.	

- 15 En algunos ejemplos, un polipéptido de inmunoglobulina comprende un dominio CH3 que comprende una o más sustituciones de aminoácidos enumeradas en la Tabla 2 anterior. En algunos ejemplos, un anticuerpo biespecífico comprende un primer polipéptido de inmunoglobulina que comprende un dominio CH3 que comprende una o más sustituciones de aminoácidos enumeradas en la columna izquierda de la Tabla 2, y un segundo polipéptido de inmunoglobulina que comprende un dominio CH3 que comprende una o más sustituciones de aminoácidos correspondientes enumeradas en la columna de la derecha de la Tabla 2.

- 25 Después de la mutación del ADN como se ha analizado anteriormente, los polinucleótidos que codifican polipéptidos de inmunoglobulina modificados con una o más mutaciones formadoras de botones u ojales correspondientes pueden expresarse y purificarse usando técnicas recombinantes estándar y sistemas celulares conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N.º 5.731.168; 5.807.706; 5.821.333; 7.642.228; 7.695.936; 8.216.805; la publicación de los EE.UU. N.º 2013/0089553; y Spiess *et al.*, *Nature Biotechnology* 31: 753-758, 2013. Pueden producirse polipéptidos de inmunoglobulina modificados usando células hospedadoras procaríotas, tales como *E. coli*,

o células hospedadoras eucariotas, tales como células CHO. Los polipéptidos de inmunoglobulina portadores de botones y ojales correspondientes pueden expresarse en células hospedadoras en cocultivo y purificarse juntos como un heteromultímero, o pueden expresarse en cultivos individuales, purificarse por separado, y ensamblarse *in vitro*. En algunos ejemplos, dos cepas de células hospedadoras bacterianas (una que expresa un polipéptido de inmunoglobulina con un botón, y la otra que expresa un polipéptido de inmunoglobulina con un ojal) se cultivan conjuntamente usando técnicas de cultivo bacteriano convencionales conocidas en la técnica. En algunos ejemplos, las dos cepas se pueden mezclar en una relación específica, por ejemplo, para lograr niveles de expresión iguales en cultivo. En algunos ejemplos, las dos cepas se pueden mezclar en una relación de 50:50, 60:40 o 70:30. Después de la expresión del polipéptido, las células se pueden lisar juntas, y se puede extraer la proteína. Las técnicas convencionales conocidas en la técnica que permiten medir la abundancia de especies homo-multiméricas frente a hetero-multiméricas pueden incluir cromatografía de exclusión por tamaño. En algunos ejemplos, cada polipéptido de inmunoglobulina modificado se expresa por separado usando técnicas recombinantes convencionales, y pueden ensamblarse juntos *in vitro*. El ensamblaje se puede lograr, por ejemplo, purificando cada polipéptido de inmunoglobulina modificado, mezclándolos e incubándolos juntos en una masa equivalente, reduciendo los disulfuros (por ejemplo, por tratamiento con ditiotritol), concentrando y reoxidando los polipéptidos. Los anticuerpos biespecíficos formados se pueden purificar usando técnicas convencionales que incluyen cromatografía de intercambio catiónico y se pueden medir usando técnicas convencionales que incluyen cromatografía de exclusión por tamaño. Para una descripción más detallada de estos métodos, véase Speiss *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 31:753-8, 2013. En algunos ejemplos, los polipéptidos de inmunoglobulina modificados pueden expresarse por separado en células CHO y ensamblarse *in vitro* usando los métodos descritos anteriormente.

De acuerdo con un enfoque diferente, los dominios variables de anticuerpos con las especificidades de unión deseadas (sitios de combinación de anticuerpo-antígeno) se fusionan con secuencias de dominio constante de la inmunoglobulina. La fusión es preferentemente con un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende al menos una parte de las regiones bisagra, CH2 y CH3. Es típico tener la primera región constante de la cadena pesada (CH1) que contiene el sitio necesario para la unión con la cadena ligera, presente en al menos una de las fusiones. Los ADN que codifican las fusiones de cadena pesada de la inmunoglobulina y, si se desea, la cadena ligera de la inmunoglobulina, se insertan en vectores de expresión separados y se cotransfectan en un organismo hospedador adecuado. Esto proporciona gran flexibilidad para ajustar las proporciones mutuas de los tres fragmentos polipeptídicos en ejemplos en los que relaciones desiguales de las tres cadenas polipeptídicas utilizadas en la construcción proporcionan los rendimientos óptimos. Es, sin embargo, posible insertar las secuencias codificantes de dos o de las tres cadenas polipeptídicas en un vector de expresión cuando la expresión de al menos dos cadenas polipeptídicas en relaciones iguales da como resultado rendimientos altos o cuando las relaciones no son de significancia particular.

En un ejemplo de este enfoque, los anticuerpos biespecíficos están compuestos por una cadena pesada de la inmunoglobulina híbrida con una primera especificidad de unión en un brazo, y un par de cadena pesada-cadena ligera de la inmunoglobulina híbrida (que proporciona una segunda especificidad de unión) en el otro brazo. Se ha descubierto que esta estructura asimétrica facilita la separación del compuesto biespecífico deseado de combinaciones de cadenas de inmunoglobulina no deseadas, ya que la presencia de una cadena ligera de inmunoglobulina en solo una mitad de la molécula biespecífica proporciona una forma fácil de separación. Este enfoque se desvela en el documento WO/94/04690. Para detalles adicionales acerca de la generación de anticuerpos biespecíficos, véase, por ejemplo, Suresh *et al.*, *Methods in Enzymology*, 121:210 (1986).

De acuerdo con otro enfoque descrito en el documento WO96/27011, la interfaz entre una pareja de moléculas de anticuerpo puede modificarse por ingeniería genética para maximizar el porcentaje de heterodímeros que se recuperan del cultivo de células recombinantes. Una interfaz comprende al menos una parte del dominio C_H3 de un dominio constante de anticuerpo. En este método, una o más cadenas laterales de aminoácido pequeñas de la interfaz de la primera molécula de anticuerpo son reemplazadas por cadenas laterales más grandes (por ejemplo, tirosina o triptófano). Se crean "cavidades" compensadoras de tamaño idéntico o similar a las cadenas laterales grandes en la interfase de la segunda molécula de anticuerpo sustituyendo las cadenas laterales de aminoácidos grandes por unas más pequeñas (por ejemplo, alanina o treonina). Esto proporciona un mecanismo para aumentar el rendimiento del heterodímero frente a otros productos finales no deseados, tales como homodímeros.

Los anticuerpos biespecíficos incluyen anticuerpos reticulados o "heteroconjugados". Por ejemplo, uno de los anticuerpos en el heteroconjugado se puede acoplar a avidina, el otro a biotina. Se ha propuesto, por ejemplo, que dichos anticuerpos para dirigir células del sistema inmunitario a células no deseadas (patente de los EE.UU. N.º 4.676.980) y para el tratamiento de la infección por VIH (documentos WO 91/00360, WO 92/200373 y EP 03089). Los anticuerpos heteroconjugados pueden prepararse usando cualquier método de reticulación conveniente. Los agentes de reticulación adecuados se conocen bien en la técnica y se desvelan en la pat. de los EE.UU. N.º 4.676.980, junto con una serie de técnicas de reticulación.

Se han descrito también en la bibliografía las técnicas para generar anticuerpos biespecíficos a partir de fragmentos de anticuerpos. Por ejemplo, pueden prepararse anticuerpos biespecíficos usando la unión química. Brennan *et al.*, *Science*, 229: 81 (1985) describen un procedimiento en donde los anticuerpos intactos se escinden proteolíticamente para generar fragmentos F(ab')₂. Estos fragmentos se reducen en presencia del agente de formación de complejos de

ditio, arsenito de sodio, para estabilizar los ditioles próximos y evitar la formación de disulfuros intermoleculares. Los fragmentos Fab' generados después se convierten en derivados de tionitrobenzoato (TNB). Uno de los derivados de Fab'-TNB después se reconvierte en Fab'-tio, por reducción con mercaptoetilamina y se mezcla con una cantidad equimolar del otro derivado de Fab'-TNB para formar el anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos biespecíficos producidos pueden usarse como agentes para la inmovilización selectiva de enzimas.

El progreso reciente ha facilitado la recuperación directa de los fragmentos Fab'-SH de *E. coli*, que pueden acoplarse químicamente para formar anticuerpos biespecíficos. Shalaby *et al.*, *J. Exp. Med.*, 175:217-225 (1992) describen la producción de una molécula de anticuerpo F(ab')₂ específico totalmente humanizado. Cada fragmento Fab' se secretó por separado de *E. Coli* y se sometió a acoplamiento químico dirigido *in vitro* para formar el anticuerpo biespecífico.

También se han descrito diversas técnicas para fabricar y aislar fragmentos de anticuerpos biespecíficos directamente del cultivo de células recombinantes. Por ejemplo, se han producido anticuerpos biespecíficos usando cremalleras de leucina. Kostelny *et al.*, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992). Los péptidos de la cremallera de leucina de las proteínas Fos y Jun se unieron a las porciones Fab' de dos anticuerpos diferentes mediante fusión génica. Los homodímeros de anticuerpos se redujeron en la región bisagra para formar monómeros y después se reoxidaron para formar los heterodímeros de anticuerpo. Este método también puede utilizarse para la producción de homodímeros de anticuerpos. La tecnología del "diacuerpo" descrita por Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993) ha proporcionado un mecanismo alternativo para preparar fragmentos de anticuerpos biespecíficos. Los fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (V_H) conectado a un dominio variable de cadena ligera (V_L) por un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena. En consecuencia, los dominios V_H y V_L de un fragmento se fuerzan a emparejarse con los dominios V_L y V_H complementarios de otro fragmento, formando de este modo dos sitios de unión a antígeno. También se ha informado de otra estrategia para fabricar fragmentos de anticuerpos biespecíficos mediante el uso de dímeros de Fv monocatenarios (sFv). Véase Gruber *et al.*, *J. Immunol*, 152:5368 (1994).

Otra técnica para fabricar fragmentos de anticuerpos biespecíficos es el enfoque de "acoplador de linfocitos T biespecíficos" o BiTE[®] (véase, por ejemplo, el documento WO2004/106381, el documento WO2005/061547, el documento WO2007/042261 y el documento WO2008/119567). Este enfoque utiliza dos dominios variables de anticuerpos dispuestos en un solo polipéptido. Por ejemplo, una sola cadena polipeptídica incluye dos fragmentos Fv monocatenarios (scFv), cada uno con un dominio de cadena pesada variable (V_H) y un dominio de cadena ligera variable (V_L) separados por un enlazador polipeptídico de una longitud suficiente para permitir la asociación intramolecular entre los dos dominios. Este único polipéptido incluye además una secuencia espaciadora de polipéptidos entre los dos fragmentos scFv. Cada scFv reconoce un epítipo diferente, y estos epítipos pueden ser específicos para diferentes tipos de células, de manera que las células de dos tipos de células diferentes se acercan o se unen cuando cada scFv se acopla con su epítipo análogo. Un ejemplo particular de este enfoque incluye un scFv que reconoce un antígeno de superficie celular expresado por una célula inmunitaria, por ejemplo, un polipéptido CD3 en un linfocito T, unido a otro scFv que reconoce un antígeno de superficie celular expresado por una célula diana, tal como una célula neoplásica o tumoral.

Dado que es un polipéptido único, el acoplador de linfocitos T biespecíficos puede expresarse usando cualquier sistema de expresión de células procariotas o eucariotas conocido en la técnica, por ejemplo, una estirpe de células CHO. Sin embargo, pueden ser necesarias técnicas de purificación específicas (véase, por ejemplo, el documento EP1691833) para separar los acopladores de linfocitos T biespecíficos monoméricos de otras especies multiméricas, que pueden tener actividades biológicas distintas de la actividad pretendida del monómero. En un esquema de purificación de ejemplo, una solución que contiene polipéptidos secretados se somete primero a una cromatografía de afinidad por metales, y los polipéptidos se eluyen con un gradiente de concentraciones de imidazol. Este eluato se purifica adicionalmente usando cromatografía de intercambio aniónico, y los polipéptidos se eluyen usando un gradiente de concentraciones de cloruro de sodio. Por último, este eluato se somete a cromatografía de exclusión por tamaño para separar los monómeros de las especies multiméricas.

Se contemplan anticuerpos con más de dos valencias. Por ejemplo, pueden prepararse anticuerpos triespecíficos. Véase, por ejemplo, Tuft *et al.* *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

(vii) Anticuerpos de dominio único

En algunos ejemplos, un anticuerpo descrito en el presente documento es un anticuerpo de dominio único. Un anticuerpo de dominio único es una cadena polipeptídica única que comprende la totalidad o una porción del dominio variable de la cadena pesada o la totalidad o una porción del dominio variable de la cadena ligera de un anticuerpo. En determinados ejemplos, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo de dominio único humano (Domantis, Inc., Waltham, Mass.; véase, por ejemplo, la pat. de los EE.UU. N.º 6.248.516 B1). En un ejemplo, un anticuerpo de dominio único consiste en la totalidad o una porción del dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo.

(viii) Variantes de anticuerpos

En algunos ejemplos, se contemplan la modificación o modificaciones de los anticuerpos descritos en el presente

documento. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas del anticuerpo. Las variantes de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo pueden prepararse introduciendo cambios apropiados en la secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo, o mediante síntesis peptídica. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, supresiones de y/o inserciones en y/o sustituciones de, restos dentro de las secuencias de aminoácidos del anticuerpo. Puede efectuarse cualquier combinación de supresión, inserción y sustitución para llegar a la construcción final, a condición de que la construcción final posea las características deseadas. Las modificaciones de aminoácidos pueden introducirse en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo objeto en el momento en que se fabrica la secuencia.

(ix) Variantes de sustitución, inserción y supresión

También se describen en el presente documento variantes de anticuerpo que tienen una o más sustituciones aminoácidas. Los sitios de interés para la mutagénesis de sustitución incluyen las HVR y las FR. Se muestran sustituciones conservadoras en la Tabla 3 bajo el encabezado de "sustituciones conservadoras". Se proporcionan cambios más sustanciales en la Tabla 3 bajo el encabezado "sustituciones de ejemplo", y como se describen más adelante en referencia a las clases de las cadenas laterales de aminoácidos. En un anticuerpo de interés pueden introducirse sustituciones de aminoácidos y los productos pueden explorarse para determinar una actividad deseada, por ejemplo, unión a antígeno conservada/mejorada, inmunogenicidad reducida o ADCC o CDC mejoradas.

Tabla 3. Sustituciones de ejemplo

Resto original	Sustituciones de ejemplo	Sustituciones conservadoras
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucina	Leu
Leu (L)	Norleucina; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucina	Leu

Los aminoácidos pueden agruparse de acuerdo con las propiedades comunes de las cadenas laterales:

- hidrófobos: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- ácidos: Asp, Glu;
- básicos: His, Lys, Arg;
- restos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro;
- aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

Las sustituciones no conservadoras implicarán el intercambio de un miembro de una de estas clases por otra clase.

Un tipo de variante de sustitución implica sustituir uno o más restos de la región hipervariable de un anticuerpo parental (por ejemplo, un anticuerpo humano o humanizado). Generalmente, las variantes resultantes seleccionadas para su estudio posterior tendrán modificaciones (por ejemplo, mejoras) en determinadas propiedades biológicas (por ejemplo, afinidad mejorada, inmunogenicidad reducida) con respecto al anticuerpo precursor y/o tendrán determinadas propiedades biológicas conservadas del anticuerpo precursor. Una variante de sustitución de ejemplo es un anticuerpo madurado por afinidad, que puede generarse de manera conveniente, por ejemplo, usando técnicas de maduración por afinidad basadas en presentación en fagos, tales como aquellas descritas en el presente documento. En resumen, se mutan uno o más restos de HVR y los anticuerpos variantes se presentan en fagos y se exploran para determinar una actividad biológica particular (por ejemplo, afinidad de unión).

Pueden efectuarse alteraciones (por ejemplo, sustituciones) en las HVR, por ejemplo, para mejorar la afinidad del anticuerpo. Dichas alteraciones pueden efectuarse en "puntos calientes" de la HVR, es decir, restos codificados por

codones que experimentan mutación con elevada frecuencia durante el proceso de maduración somática (véase, por ejemplo, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), y/o en las SDR (CDR-a), sometándose a ensayo la afinidad de unión de la VH o VL variantes resultantes. La maduración por afinidad mediante la construcción y reelección de bibliotecas secundarias se ha descrito, por ejemplo, en Hoogenboom *et al.* en *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)). En algunos ejemplos de maduración por afinidad, se introduce diversidad en los genes variables seleccionados para su maduración mediante cualquiera de diversos métodos (por ejemplo, PCR propensa a errores, reordenamiento de cadenas o mutagénesis dirigida por oligonucleótidos). Después, se crea una biblioteca secundaria. Después, la biblioteca se explora para identificar cualquier variante de anticuerpo con la afinidad deseada. Otro método para introducir diversidad implica estrategias dirigidas a las HVR, en las que se aleatorizan varios restos de HVR (por ejemplo, 4-6 restos a la vez). Los restos de HVR implicados en la unión al antígeno se pueden identificar de manera específica, por ejemplo, usando mutagénesis por barrido de alanina o modelización. Con frecuencia, se usan como diana, en particular, CDR-H3 y CDR-L3.

En determinados ejemplos, pueden producirse sustituciones, inserciones o supresiones en una o más HVR siempre que dichas alteraciones no reduzcan sustancialmente la capacidad del anticuerpo para unirse al antígeno. Por ejemplo, pueden efectuarse alteraciones conservadoras (por ejemplo, sustituciones conservadoras como se proporcionan en el presente documento) que no reduzcan sustancialmente la afinidad de unión en las HVR. Dichas alteraciones pueden realizarse fuera de los "puntos calientes" de las HVR o SDR. En determinados ejemplos de las secuencias VH y VL variantes proporcionadas anteriormente, cada HVR bien está inalterada o bien no contiene más de una, dos o tres sustituciones de aminoácidos.

Un método útil para la identificación de restos o regiones de un anticuerpo que pueden usarse como diana para mutagénesis se denomina "mutagénesis por barrido de alanina" como se describe por Cunningham y Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. En este método, se identifica un resto o grupo de restos diana (por ejemplo, restos cargados tales como Arg, Asp, His, Lys y Glu) y se reemplazan por un aminoácido neutro o cargado negativamente (por ejemplo, alanina o polialanina) para determinar si la interacción del anticuerpo con el antígeno se ve afectada. Pueden introducirse sustituciones adicionales en las ubicaciones de aminoácidos que demuestran sensibilidad funcional a las sustituciones iniciales. Como alternativa, o adicionalmente, puede usarse una estructura cristalina de un complejo antígeno-anticuerpo para identificar puntos de contacto entre el anticuerpo y el antígeno. Dichos restos de contacto y restos próximos pueden seleccionarse como diana o eliminarse como candidatos para la sustitución. Se pueden explorar variantes para determinar si contienen las propiedades deseadas.

Las inserciones en secuencias de aminoácidos incluyen fusiones en el extremo amino y/o carboxilo con un intervalo de longitudes de un resto a polipéptidos que contienen cien o más restos, así como inserciones intrasecuencia de restos de aminoácidos individuales o múltiples. Los ejemplos de inserciones en los extremos incluyen un anticuerpo con un resto metionilo en el extremo N. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión al extremo N o C-terminal del anticuerpo de una enzima (por ejemplo, para ADEPT) o un polipéptido que aumenta la semivida en suero del anticuerpo.

(x) Variantes de glucosilación

En determinados ejemplos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se altera para aumentar o reducir el alcance de glucosilación del anticuerpo. La adición o supresión de sitios de glucosilación a un anticuerpo puede lograrse convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos, de manera que se crea o elimina más de un sitio de glucosilación.

Cuando el anticuerpo comprende una región Fc, puede alterarse el hidrato de carbono unido a la misma. Los anticuerpos naturales producidos por células de mamífero comprenden normalmente un oligosacárido biantenarico, oligosacárido ramificado biantenarico que está unido generalmente mediante un enlace N al Asn297 del dominio CH2 de la región Fc. Véase, por ejemplo, Wright *et al.* *TIBTECH* 15:26-32 (1997). El oligosacárido puede incluir diversos hidratos de carbono, por ejemplo, manosa, N-acetil glucosamina (GlcNAc), galactosa y ácido siálico, así como una fucosa unida a un GlcNAc en el "tallo" de la estructura del oligosacárido biantenarico. En algunos ejemplos, pueden hacerse modificaciones del oligosacárido en un anticuerpo con el fin de crear variantes de anticuerpo con determinadas propiedades mejoradas.

En un ejemplo, se proporcionan variantes de anticuerpos que comprenden una región Fc en la que una estructura de hidrato de carbono unida a la región Fc tiene fucosa reducida o carece de fucosa, que puede mejorar la función ADCC. Específicamente, en el presente documento se contemplan anticuerpos que tienen fucosa reducida en relación con la cantidad de fucosa en el mismo anticuerpo producido en una célula CHO de tipo silvestre. Es decir, se caracterizan por tener una cantidad menor de fucosa de la que tendrían si fueran producidas por células CHO nativas (por ejemplo, una célula CHO que produce un patrón de glucosilación nativo, tales como, una célula CHO que contiene un gen FUT8 nativo). En determinados ejemplos, el anticuerpo es uno en donde menos de aproximadamente el 50 %, el 40 %, el 30 %, el 20 %, el 10 % o el 5 % de los glucanos unidos a N que contiene comprenden fucosa. Por ejemplo, la cantidad de fucosa en un anticuerpo de este tipo puede ser del 1 % al 80 %, del 1 % al 65 %, del 5 % al 65 % o del 20 % al 40 %. En determinados ejemplos, el anticuerpo es uno en donde ninguno de los glucanos unidos a N comprende fucosa, es decir, en donde el anticuerpo está totalmente sin fucosa, o no tiene fucosa o está afucosilado. La cantidad

de fucosa se determina calculando la cantidad promedio de fucosa dentro de la cadena de azúcar en Asn297, con respecto a la suma de todas las glucoestructuras unidas a Asn 297 (por ejemplo, estructuras complejas, híbridas y con alto contenido de manosa) medidas por espectrometría de masas MALDI-TOF, como se describe en el documento WO 2008/077546, por ejemplo. Asn297 se refiere al resto de asparagina ubicado aproximadamente en la posición 297 en la región Fc (numeración EU de los restos de la región Fc); sin embargo, Asn297 también puede estar ubicado a aproximadamente ± 3 aminoácidos cadena arriba o cadena abajo de la posición 297, es decir, entre las posiciones 294 y 300, debido a escasas variaciones de secuencia en los anticuerpos. Dichas variantes de fucosilación pueden tener mejorada la función ADCC. Véase, por ejemplo, la publicación de patente de los EE.UU. N.º US 2003/0157108 (Presta, L.); el documento US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Como ejemplos de publicaciones relacionadas con variantes de anticuerpo "desfucosiladas" o "deficientes en fucosa" se incluye: el documento US 2003/0157108; el documento WO 2000/61739; el documento WO 2001/29246; el documento US 2003/0115614; el documento US 2002/0164328; el documento US 2004/0093621; el documento US 2004/0132140; el documento US 2004/0110704; el documento US 2004/0110282; el documento US 2004/0109865; el documento WO 2003/085119; el documento WO 2003/084570; el documento WO 2005/035586; el documento WO 2005/035778; el documento WO2005/053742; el documento WO2002/031140; Okazaki *et al.* *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Como ejemplos de estirpes celulares capaces de producir anticuerpos desfucosilados se incluyen células Lec13 CHO deficientes en fucosilación de proteínas (Ripka *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); solicitud de patente de los EE.UU. N.º 2003/0157108 A1; y el documento WO 2004/056312 A1, especialmente en el Ejemplo 11) y estirpes celulares con supresión génica, tales como el gen de la alfa-1,6-fucosiltransferasa, *FUT8*, células CHO con supresión génica (véase, por ejemplo, Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al., Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); y el documento WO2003/085107).

Las variantes de anticuerpo se desvelan adicionalmente con oligosacáridos bisectados, por ejemplo, en las que un oligosacárido biantenarino unido a la región Fc del anticuerpo se bisecciona mediante GlcNAc. Dichas variantes de anticuerpos pueden tener una fucosilación reducida y/o una función de ADCC mejorada. Se describen ejemplos de dichas variantes de anticuerpo, por ejemplo, en el documento WO 2003/011878; la patente de los EE.UU. N.º 6.602.684; el documento US 2005/0123546 y Ferrara *et al.*, *Biotechnology and Bioengineering*, 93(5): 851-861 (2006). También se proporcionan variantes de anticuerpo con al menos un resto de galactosa en el oligosacárido unido a la región Fc. Dichas variantes de anticuerpo pueden tener función CDC mejorada. Dichas variantes de anticuerpo se describen, por ejemplo, en el documento WO 1997/30087; el documento WO 1998/58964; y el documento WO 1999/22764.

En determinados ejemplos, las variantes de anticuerpos que comprenden una región Fc descritas en el presente documento son capaces de unirse a un FcγRIII. En determinados ejemplos, las variantes de anticuerpo que comprenden una región Fc descritas en el presente documento tienen actividad ADCC en presencia de células efectoras humanas o tienen actividad ADCC aumentada en presencia de células efectoras humanas en comparación con el mismo anticuerpo que comprende una región IgG1Fc de tipo silvestre humano.

(xi) Variantes de la región Fc

En determinados ejemplos, en la región Fc de un anticuerpo desvelado en el presente documento, pueden introducirse una o más modificaciones de aminoácidos, generando de este modo una variante de la región Fc. La variante de la región Fc puede comprender una secuencia de región Fc humana (por ejemplo, una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana) que comprende una modificación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución) en una o más posiciones de aminoácidos.

En determinados ejemplos, la divulgación contempla una variante de anticuerpo que posee algunas pero no todas las funciones efectoras, lo que la convierte en un candidato deseable para aplicaciones en las que la semivida del anticuerpo *in vivo* es importante pero determinadas funciones efectoras (tales como el complemento y ADCC) son innecesarias o perjudiciales. Pueden realizarse ensayos de citotoxicidad *in vitro* y/o *in vivo* para confirmar la reducción/agotamiento de las actividades de CDC y/o ADCC. Por ejemplo, pueden realizarse ensayos de unión al receptor (FcR) para garantizar que el anticuerpo carece de unión a FcγR (por lo tanto, carece probablemente de actividad ADCC), pero conserva la capacidad de unión a FcRn. Las células primarias para mediar en la ADCC, los linfocitos NK, expresan únicamente FcγRIII, mientras que los monocitos expresan FcγRI, FcγRII y FcγRIII. La expresión de FcR en células hematopoyéticas se resume en la Tabla 3 en la página 464 de Ravetch y Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Se describen ejemplos no limitantes de ensayos *in vitro* para evaluar la actividad ADCC de una molécula de interés en la patente de los EE.UU. N.º 5.500.362 (véase, por ejemplo, I. *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) y Hellstrom, I *et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); el documento 5.821.337 (véase Bruggemann, M. *et al., J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). Como alternativa, pueden emplearse métodos de ensayo no radiactivos (véase, por ejemplo, el ensayo de citotoxicidad no radiactivo ACT1™ para citometría de flujo (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; y el ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96® (Promega, Madison, WI). Las células efectoras útiles para dichos ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) y linfocitos citotóxicos naturales (NK). Como alternativa, o adicionalmente, la actividad ADCC de la molécula de interés puede determinarse *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal, tal como se desvela en Clynes *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). Pueden realizarse ensayos de unión a C1q

para confirmar que el anticuerpo es incapaz de unirse a C1q y, por lo tanto, carece de actividad CDC. Véase, por ejemplo, el ensayo ELISA de unión a C1q y C3c en los documentos WO 2006/029879 y WO 2005/100402. Para evaluar la activación del complemento, puede realizarse un ensayo de CDC (véase, por ejemplo, Gazzano-Santoro *et al.*, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg *et al.*, *Blood* 101:1045-1052 (2003); y Cragg *et al.*, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). También pueden realizarse determinaciones de unión a FcRn y de aclaramiento/semivida *in vivo* usando métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Petkova *et al.*, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

Los anticuerpos con función efectora reducida incluyen aquellos con la sustitución de uno o más de los restos 238, 265, 269, 270, 297, 327 y 329 de la región Fc (patente de los EE.UU. N.º 6.737.056). Dichos mutantes de Fc incluyen mutantes de Fc con sustituciones en dos o más de las posiciones de aminoácidos 265, 269, 270, 297 y 327, incluyendo el mutante de Fc llamado "DANA" con sustitución de los restos 265 y 297 por alanina (patente de los EE.UU. N.º 7.332.581).

Se describen determinadas variantes de anticuerpo con unión mejorada o reducida a FcR. (Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. N.º 6.737.056; el documento WO 2004/056312 y Shields *et al.*, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

En determinados ejemplos, una variante de anticuerpo comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran la ADCC, por ejemplo, sustituciones en las posiciones 298, 333 y/o 334 de la región Fc (numeración EU de los restos). En un ejemplo de ejemplo, el anticuerpo comprende las siguientes sustituciones de aminoácidos en su región Fc: S298A, E333A y K334A.

En algunos ejemplos, se realizan alteraciones en la región Fc que dan lugar a una unión alterada (es decir, tanto aumentada como disminuida) a C1q y/o a una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), por ejemplo, como se describe en la patente de los EE.UU. N.º 6.194.551, el documento WO 99/51642, y en Idusogie *et al.* *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

Los anticuerpos con semividas aumentadas y unión mejorada al receptor Fc neonatal (FcRn), que es responsable de la transferencia las IgG maternas al feto (Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) y Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)), se describen en el documento US2005/0014934A1 (Hinton *et al.*). Dichos anticuerpos comprenden una región Fc con una o más sustituciones en la misma que mejoran la unión de la región Fc a FcRn. Dichas variantes de Fc incluyen aquellas que tienen sustituciones en uno o más de los restos de la región Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 o 434, por ejemplo, la sustitución del resto 434 de la región Fc (patente de los EE.UU. N.º 7.371.826). Véanse también Duncan y Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); la patente de los EE.UU. N.º 5.648.260; la patente de los EE.UU. N.º 5.624.821; y el documento WO 94/29351 en referencia a otros ejemplos de variantes de la región Fc.

(xii) Derivados de anticuerpos

Los anticuerpos desvelados en el presente documento pueden modificarse adicionalmente para contener restos no proteicos adicionales que son conocidos en la técnica y están fácilmente disponibles. En determinados ejemplos, las fracciones adecuadas para la derivatización del anticuerpo son polímeros solubles en agua. Los ejemplos no limitantes de polímeros hidrosolubles incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol (PEG), copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhídrido maleico, poliaminoácidos (homopolímeros o copolímeros aleatorios) y dextrano o poli(n-vinilpirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de óxido de propileno/óxido de etileno, polioles polioxiethylados (por ejemplo, glicerol), alcohol polivinílico y mezclas de los mismos. El propionaldehído de polietilenglicol puede tener ventajas en la fabricación debido a su estabilidad en agua. El polímero puede tener cualquier peso molecular y puede estar o no ramificado. El número de polímeros unidos al anticuerpo puede variar y, si se une más de un polímero, pueden ser moléculas iguales o diferentes. En general, el número y/o tipo de polímeros utilizados para la derivatización se puede determinar basándose en consideraciones que incluyen, pero sin limitación, las propiedades o funciones particulares del anticuerpo que han de mejorarse, si el derivado de anticuerpo se usará en una terapia en condiciones definidas, etc.

(xiii) Vectores, células hospedadoras y métodos recombinantes

También pueden producirse anticuerpos usando métodos recombinantes. Para la producción recombinante de un anticuerpo anti-antígeno, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo se aísla y se inserta en un vector replicable para clonación adicional (amplificación del ADN) o para expresión. El ADN que codifica el anticuerpo puede aislarse y secuenciarse fácilmente usando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando sondas oligonucleotídicas que pueden unirse específicamente a genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo). Hay disponibles muchos vectores. Los componentes del vector incluyen generalmente, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: una secuencia de señalización, un origen de replicación, uno o más genes marcadores, un elemento potenciador, un promotor y una secuencia de terminación de la transcripción.

(a) Componente de secuencia señal

Un anticuerpo desvelado en el presente documento puede producirse de forma recombinante no solo directamente, sino también como un polipéptido de fusión con un polipéptido heterólogo, que es preferentemente una secuencia de señalización u otro polipéptido que tiene un sitio de escisión específico en el extremo N de la proteína o el polipéptido maduros. La secuencia señal heteróloga seleccionada preferentemente es una que es reconocida y procesada (por ejemplo, escindida por una peptidasa señal) por la célula hospedadora. Para las células hospedadoras procariotas que no reconocen y procesan una secuencia señal de anticuerpo nativa, la secuencia señal se sustituye por una secuencia señal procariota seleccionada, por ejemplo, del grupo de los líderes de fosfatasa alcalina, penicilinas, lpp o líderes de la enterotoxina II termoestable. Para la secreción de levadura, la secuencia de señalización nativa puede sustituirse por, por ejemplo, el líder de la invertasa de levadura, un líder de factor (incluyendo líderes de factor α de *Saccharomyces* y *Kluyveromyces*), o líder de fosfatasa ácida, el líder de glucoamilasa de *C. albicans* o la señal descrita en el documento WO 90/13646. En la expresión en células de mamífero, hay disponibles secuencias de señales de mamíferos, así como líderes secretorios víricos, por ejemplo, la señal gD del herpes simple.

(b) Origen de la replicación

Los vectores tanto de expresión como de clonación contienen una secuencia de ácido nucleico que permite que el vector se replique en una o más células hospedadoras seleccionadas. Generalmente, en los vectores de clonación, esta secuencia es una que permite que el vector se replique independientemente del ADN cromosómico del hospedador e incluye orígenes de replicación o secuencias de replicación autónoma. Dichas secuencias son bien conocidas para una variedad de bacterias, levaduras y virus. El origen de replicación del plásmido pBR322 es adecuado para la mayoría de las bacterias Gram negativas, el origen del plásmido de 2 μ m es adecuado para levaduras y diversos orígenes víricos (SV40, polioma, adenovirus, VSV o BPV) son útiles para clonar vectores en células de mamíferos. Generalmente, el componente del origen de la replicación no es necesario para vectores de expresión de mamíferos (el origen de SV40 puede usarse normalmente solo porque contiene el promotor temprano).

(c) Componente del gen de selección

Los vectores de expresión y clonación pueden contener un gen de selección, también denominado un marcador seleccionable. Los genes de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato o tetraciclina, (b) complementan deficiencias auxotróficas o (c) suministran nutrientes críticos no disponibles a partir de medios complejos, por ejemplo, el gen que codifica la D-alanina racemasa de *Bacilli*.

Un ejemplo de un esquema de selección utiliza un fármaco para detener el crecimiento de una célula hospedadora. Aquellas células que se transforman satisfactoriamente con un gen heterólogo producen una proteína que confiere resistencia a un fármaco y, así, sobreviven al régimen de selección. Los ejemplos de dicho uso de selección dominante usan los fármacos neomicina, ácido micofenólico e higromicina.

Otros ejemplos de marcadores seleccionables adecuados para células de mamíferos son aquellos que permiten la identificación de células competentes para captar ácido nucleico del anticuerpo, tales como DHFR, glutamina sintetasa (GS), timidina cinasa, metalotioneína I y II, preferentemente genes de la metalotioneína de primate, adenosina desaminasa, ornitina descarboxilasa, etc.

Por ejemplo, las células transformadas con el gen DHFR se identifican cultivando los transformantes en un medio de cultivo que contiene metotrexato (Mtx), un antagonista competitivo de la DHFR. En estas condiciones, el gen DHFR se amplifica junto con cualquier otro ácido nucleico cotransformado. Puede usarse una estirpe celular de ovario de hámster chino (CHO) deficiente en actividad DHFR endógena (por ejemplo, ATCC CRL-9096).

Como alternativa, las células transformadas con el gen GS se identifican cultivando los transformantes en un medio de cultivo que contiene L-metionina sulfoximina (Msx), un inhibidor de GS. En estas condiciones, el gen GS se amplifica junto con cualquier otro ácido nucleico cotransformado. El sistema de selección/amplificación GS puede usarse en combinación con el sistema de selección/amplificación de DHFR descrito anteriormente.

Como alternativa, pueden seleccionarse células hospedadoras (particularmente hospedadores de tipo silvestre que contienen DHFR endógena) transformadas o cotransformadas con secuencias de ADN que codifican un anticuerpo de interés, el gen DHFR de tipo silvestre y otro marcador seleccionable tal como aminoglicósido 3'-fosfotransferasa (APH) mediante crecimiento celular en medio que contiene un agente de selección para el marcador seleccionable, tal como un antibiótico aminoglicosídico, por ejemplo, kanamicina, neomicina o G418. Véase la patente de los EE.UU. N.º 4.965.199.

Un gen de selección adecuado para su uso en levadura es el gen *trp1* presente en el plásmido YRp7 de levadura (Stinchcomb *et al.*, *Nature*, 282:39 (1979)). El gen *trp1* proporciona un marcador de selección para una cepa mutante de levadura que carece de la capacidad de crecer en triptófano o, por ejemplo, ATCC N.º 44076 o PEP4-1. Jones, *Genetics*, 85:12 (1977). La presencia de la lesión de *trp1* en el genoma de la célula hospedadora de levadura proporciona a continuación un ambiente eficaz para detectar la transformación mediante crecimiento en ausencia de

triptófano. De forma similar, las cepas de levadura deficientes en *Leu2* (ATCC 20.622 o 38.626) son complementadas por plásmidos conocidos que soportan el gen *Leu2*.

Además, pueden usarse vectores derivados del plásmido circular pKD1 de 1,6 µm para la transformación de las levaduras de *Kluyveromyces*. Como alternativa, se publicó un sistema de expresión para la producción a gran escala de quimosina de ternero recombinante para *K. lactis*. Véase, por ejemplo, Van den Berg, *Bio/Technology*, 8:135 (1990). Se han desvelado también vectores de expresión multicopia estables para la secreción de albúmina de suero humano recombinante madura por cepas industriales de *Kluyveromyces*. Fleer *et al.*, *Bio/Technology*, 9:968-975 (1991).

(d) Componente promotor

Los vectores de expresión y clonación generalmente contienen un promotor que es reconocido por el organismo hospedador y está unido operativamente al ácido nucleico que codifica un anticuerpo. Los promotores adecuados para su uso con hospedadores procariotas incluyen el promotor *phoA*, los sistemas promotores de β-lactamasa y lactosa, el promotor de fosfatasa alcalina, un sistema promotor de triptófano (*trp*) y promotores híbridos tales como el promotor *tac*. Sin embargo, son adecuados otros promotores bacterianos conocidos. Los promotores para su uso en sistemas bacterianos también contendrán una secuencia de Shine-Dalgarno (S.D.) unida operativamente al ADN que codifica un anticuerpo.

Se conocen secuencias promotoras para eucariotas. Prácticamente todos los genes eucariotas tienen una región rica en AT localizada aproximadamente de 25 a 30 bases en la dirección 5' del sitio donde se inicia la transcripción. Otra secuencia encontrada de 70 a 80 bases en la dirección 5' del inicio de la transcripción de muchos genes es una región CNCAAT, en la que N puede ser cualquier nucleótido. En el extremo 3' de la mayoría de genes eucariotas es una secuencia AATAAA que puede ser la señal para la adición de la cola de poli A al extremo 3' de la secuencia codificante. Todas estas secuencias se insertan adecuadamente en vectores de expresión eucariotas.

Los ejemplos de secuencias promotoras adecuadas para su uso con hospedadores de levadura incluyen los promotores de la 3-fosfoglicerato cinasa u otras enzimas glicolíticas, tales como enolasa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hexocinasa, piruvato descarboxilasa, fosfofructocinasa, glucosa-6-fosfato isomerasa, 3-fosfoglicerato mutasa, piruvato cinasa, triosafofosfato isomerasa, fosfoglucosa isomerasa y glucocinasa.

Otros promotores de levadura, que son promotores inducibles que tienen la ventaja adicional de la transcripción controlada por las condiciones de crecimiento, son las regiones promotoras de la alcohol deshidrogenasa 2, isocitocromo C, fosfatasa ácida, enzimas degradadoras asociadas al metabolismo del nitrógeno, metalotioneína, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y enzimas responsables de la utilización de la maltosa y la galactosa. Los vectores y promotores adecuados para su uso en la expresión de levaduras se describen adicionalmente en el documento EP 73.657. También se usan potenciadores de levadura ventajosamente con promotores de levadura.

La transcripción de anticuerpos a partir de vectores en células hospedadoras de mamífero puede estar controlada, por ejemplo, por promotores obtenidos de los genomas de virus tales como virus del polio, virus de la viruela aviar, adenovirus (tal como adenovirus 2), virus del papiloma bovino, virus del sarcoma aviar, citomegalovirus, un retrovirus, virus de la hepatitis B, Virus 40 de simios (SV40), o de promotores de mamíferos heterólogos, por ejemplo, el promotor de actina o un promotor de inmunoglobulina, de promotores de choque térmico, a condición de que dichos promotores sean compatibles con los sistemas de células hospedadoras.

Los promotores temprano y tardío del virus SV40 se obtienen convenientemente como un fragmento de restricción de SV40 que contiene también el origen de replicación del virus SV40. El promotor temprano inmediato del citomegalovirus humano se obtiene convenientemente como un fragmento de restricción de HindIII E. Un sistema para expresar ADN en hospedadores mamíferos que usan el virus del papiloma bovino como un vector se desvela en la patente de los EE.UU. N.º 4.419.446. Una modificación de este sistema se describe en la patente de los EE.UU. N.º 4.601.978. Véase también Reyes *et al.*, *Nature* 297: 598-601 (1982), que describe la expresión de ADNc de β-interferón humano en células de ratón bajo el control de un promotor de la timidina cinasa del virus del herpes simple. Como alternativa, puede usarse la repetición terminal larga del virus del sarcoma de Rous utilizado como promotor.

(e) Componente de elemento potenciador

La transcripción de un ADN que codifica un anticuerpo por eucariotas superiores con frecuencia aumenta al insertar una secuencia potenciadora en el vector. Ahora se conocen muchas secuencias potenciadoras de genes de mamíferos (globina, elastasa, albúmina, α-fetoproteína e insulina). Normalmente, sin embargo, se usará un potenciador de un virus de células eucariotas. Los ejemplos incluyen el potenciador de SV40 en el lado tardío del origen de replicación (pb 100-270), el potenciador del promotor temprano del citomegalovirus, el potenciador del polio en el lado tardío del origen de replicación y potenciadores de adenovirus. Véase también Yaniv, *Nature* 297:17-18 (1982) sobre elementos potenciadores para la activación de promotores eucariotas. El potenciador puede cortarse y empalmarse en el vector en una posición 5' o 3' de la secuencia que codifica el anticuerpo, pero preferentemente se localiza en un sitio 5' del promotor.

(f) Componente de terminación de la transcripción

Los vectores de expresión utilizados en las células hospedadoras eucariotas (de levadura, hongos, insecto, planta, animal, humanas o células nucleadas de otros organismos multicelulares) también contendrán secuencias necesarias para la terminación de la transcripción y para estabilizar el ARNm. Dichas secuencias están comúnmente disponibles a partir de las regiones 5' y, ocasionalmente 3', no traducidas de ADN o ADNc eucariotas o víricos. Estas regiones contienen segmentos de nucleótidos transcritos como fragmentos poliadenilados en la porción no traducida del ARNm que codifica un anticuerpo. Un componente útil de terminación de la transcripción es la región de poliadenilación de la hormona del crecimiento bovina. Véase el documento WO94/11026 y el vector de expresión desvelado en el mismo.

(g) Selección y transformación de células hospedadoras

Las células hospedadoras adecuadas para clonar o expresar el ADN en los vectores del presente documento son las células procariotas, de levadura o de células eucariotas superiores descritas anteriormente. Los procariotas adecuados para este fin incluyen eubacterias, tales como organismos gramnegativos o grampositivos, por ejemplo, enterobacterias tales como *Escherichia*, por ejemplo, *E. coli*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, por ejemplo, *Salmonella typhimurium*, *Serratia*, por ejemplo, *Serratia marcescans* y *Shigella*, así como bacilos tales como *B. subtilis* y *B. licheniformis* (por ejemplo, *B. licheniformis* 41P desvelado en DD 266.710, publicado el 12 de abril de 1989), *Pseudomonas* tales como *P. aeruginosa*, y *Streptomyces*. Un hospedador de clonación de *E. coli* preferidos es *E. coli* 294 (ATCC 31.446), aunque otras cepas tales como *E. coli* B, *E. coli* X1776 (ATCC 31.537) y *E. coli* W3110 (ATCC 27.325) son adecuadas. Estos ejemplos son ilustrativos más que no limitantes.

Pueden producirse anticuerpos de longitud completa, proteínas de fusión de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos en bacterias, en particular cuando no se necesitan la glucosilación y la función efectora de Fc, tal como cuando el anticuerpo terapéutico se conjuga con un agente citotóxico (por ejemplo, una toxina) que por sí sola muestra eficacia en la destrucción de células tumorales. Los anticuerpos de longitud completa tienen una semivida mayor en circulación. La producción en *E. coli* es más rápida y rentable. Para la expresión de fragmentos de anticuerpo y polipéptidos en bacterias, véanse, por ejemplo, la pat. de los EE.UU. N.º 5.648.237 (Carter *et al.*), la pat. de los EE.UU. N.º 5.789.199 (Joly *et al.*), la pat. de los EE.UU. N.º 5.840.523 (Simmons *et al.*), que describe la región de inicio de la traducción (TIR) y secuencias señal para optimizar la expresión y la secreción. Véase también Charlton, *Methods in Molecular Biology*, vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N. J., 2003), págs. 245-254, que describen la expresión de fragmentos de anticuerpo en *E. coli*. Después de la expresión, el anticuerpo puede aislarse de la pasta de células de *E. coli* en una fracción soluble y puede purificarse, por ejemplo, a través de una columna de proteína A o G, dependiendo del isotipo. La purificación final puede realizarse de forma similar al proceso para purificar el anticuerpo expresado, por ejemplo, en células CHO.

Además de los procariotas, los microbios eucariotas, tales como hongos filamentosos o levaduras, son hospedadores de clonación o expresión adecuados para vectores que codifican anticuerpos. *Saccharomyces cerevisiae*, o la levadura de panadería común, es el más utilizado habitualmente entre los microorganismos hospedadores eucariotas inferiores. Sin embargo, otros numerosos géneros, especies y cepas están comúnmente disponibles y son útiles en el presente documento, tales como *Schizosaccharomyces pombe*; hospedadores de *Kluyveromyces* tales como, por ejemplo, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12.424), *K. bulgaricus* (ATCC 16.045), *K. wickerhamii* (ATCC 24.178), *K. waltii* (ATCC 56.500), *K. drosophilum* (ATCC 36.906), *K. thermotolerans* y *K. marxianus*; *yarrowia* (documento EP 402.226); *Pichia pastoris* (documento EP 183.070); *Candida*; *Trichoderma reesia* (documento EP 244.234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces* tales como *Schwanniomyces occidentalis*; y hongos filamentosos tales como, por ejemplo, *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium* y hospedadores de *Aspergillus* tales como *A. nidulans* y *A. niger*. Para una revisión sobre el uso de levaduras y hongos filamentosos para la producción de proteínas terapéuticas, véase, por ejemplo, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004).

Pueden seleccionarse determinados hongos y cepas de levadura en los que las vías de glucosilación se han "humanizado", dando como resultado la producción de un anticuerpo con un patrón de glucosilación parcial o totalmente humano. Véase, por ejemplo, Li *et al.*, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006) (que describe la humanización de la vía de glucosilación en *Pichia pastoris*); y Gerngross *et al.*, citado anteriormente.

Las células hospedadoras adecuadas para la expresión de anticuerpo glucosilado también proceden de organismos multicelulares (invertebrados y vertebrados). Los ejemplos de células de invertebrados incluyen células vegetales y de insecto. Se han identificado numerosas cepas y variantes de baculovirus y las correspondientes células hospedadoras de insectos permisivas de huéspedes tales como *Spodoptera frugiperda* (oruga), *Aedes aegypti* (mosquito), *Aedes albopictus* (mosquito), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) y *Bombyx Mori*. Están públicamente disponibles una diversidad de cepas víricas para la transfección, por ejemplo, la variante de L-1 de *Autographa californica* NPV y la cepa Bm-5 de *Bombyx Mori* NPV, y dichos virus pueden usarse, en particular para la transfección de células de *Spodoptera frugiperda*.

También pueden utilizarse cultivos de células vegetales de algodón, maíz, patata, soja, petunia, tomate, lenteja acuática (*Leninaceae*), alfalfa (*M. truncatula*) y tabaco como hospedadores. Véase, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N.º 5.959.177, 6.040.498, 6.420.548, 7.125.978 y 6.417.429 (que describen la tecnología PLANTIBODIES™

para producir anticuerpos en plantas transgénicas).

Pueden usarse células de vertebrado como hospedadores y la propagación de células de vertebrado en cultivo (cultivo de tejidos) se ha convertido en un procedimiento habitual. Los ejemplos de células de mamífero útiles son la estirpe CV1 de riñón de mono trasformada mediante SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); estirpe de riñón embrionario humano (células 293 o 293 subclonadas para su crecimiento en cultivo en suspensión, Graham *et al.*, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); células de riñón de cría de hámster (BHK, ATCC CCL 10); células de Sertoli de ratón (TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); células de riñón de mono (CV1, ATCC CCL 70); células de riñón de mono verde africano (VERO-76, ATCC CRL-1587); células de carcinoma de cuello de útero humano (HELA, ATCC, CCL 2); células de riñón canino (MDCK, ATCC CCL 34); células de hígado de rata búfalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células de pulmón humano (W138, ATCC CCL 75); células de hígado humano (Hep G2, HB 8065); tumor mamario de ratón (MMT 060562, ATCC CCL51); células TRI (Mather *et al.*, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)); células MRC 5; células FS4; y una estirpe de hepatoma humano (Hep G2). Otras estirpes celulares de mamífero hospedadoras útiles incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), incluyendo células CHO DHFR⁺ (Urlaub *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); y estirpes celulares de mieloma tales como NS0 y Sp2/0. Para una revisión de determinadas estirpes celulares de mamífero hospedadoras adecuadas para la producción de anticuerpos, véanse, por ejemplo, Yazaki y Wu, *Methods in Molecular Biology*, vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), páginas. 255-268.

Las células hospedadoras se transforman con los vectores de expresión o clonación descritos anteriormente para la producción de anticuerpos y se cultivan en medios nutritivos convencionales modificados según sea apropiado para inducir promotores, seleccionar transformantes o amplificar los genes que codifican las secuencias deseadas.

(h) Cultivo de las células hospedadoras

Las células hospedadoras utilizadas para producir un anticuerpo pueden cultivarse en diversos medios. Los medios disponibles en el mercado tales como F10 de Ham (Sigma), medio mínimo esencial ((MEM), (Sigma), RPMI-1640 (Sigma) y medio de Eagle modificado por Dulbecco ((DMEM), Sigma) son adecuados para cultivar las células hospedadoras. Además, cualquiera de los medios descritos en Ham *et al.*, *Meth. Enz.* 58:44 (1979), Barnes *et al.*, *Anal. Biochem.* 102:255 (1980), las patentes de los EE.UU. N.º 4.767.704; 4.657.866; 4.927.762; 4.560.655; o 5.122.469; el documento WO 90/03430; el documento WO 87/00195; o la patente de los EE.UU. Re. 30.985 puede usarse como medio de cultivo para las células hospedadoras. Cualquiera de estos medios puede complementarse según sea necesario con hormonas y/u otros factores de crecimiento (tales como insulina, transferrina o factor de crecimiento epidérmico), sales (tales como cloruro de sodio, calcio, magnesio y fosfato), tampones (tales como HEPES), nucleótidos (tales como adenosina y timidina), antibióticos (tales como el fármaco GENTAMYCIN[™]), oligoelementos (definidos como compuestos inorgánicos habitualmente presentes en concentraciones finales en el intervalo micromolar) y glucosa o una fuente de energía equivalente. También se puede incluir cualquier otro complemento necesario en concentraciones apropiadas que serían conocidas por los expertos en la materia. Las condiciones de cultivo, tales como temperatura, pH y similares, son las utilizadas anteriormente con la célula hospedadora seleccionada para la expresión y serán evidentes para el experto en la materia.

(xiv) Purificación de anticuerpos

Cuando se usan técnicas recombinantes, el anticuerpo puede producirse intracelularmente, en el espacio periplásmico, o secretarse directamente al medio. Si el anticuerpo se produce intracelularmente, como primera etapa, los residuos de partículas, ya sean células hospedadoras o fragmentos lisados, se retiran, por ejemplo, mediante centrifugación o ultrafiltración. Carter *et al.*, *Bio/Technology* 10:163-167 (1992) describen un procedimiento para aislar anticuerpos que se secretan al espacio periplásmico de *E. coli*. En resumen, la pasta celular se descongela en presencia de acetato de sodio (pH 3,5), EDTA y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) durante aproximadamente 30 min. Los restos celulares pueden retirarse mediante centrifugación. Cuando el anticuerpo se secreta en el medio, los sobrenadantes de dichos sistemas de expresión generalmente se concentran primero usando un filtro de concentración de proteínas disponible en el mercado, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración Amicon o Millipore Pellicon. Puede incluirse un inhibidor de proteasa tal como PMSF en cualquiera de las etapas anteriores para inhibir la proteólisis, y se pueden incluir antibióticos para prevenir el crecimiento de contaminantes adventicios.

La composición de anticuerpo preparada a partir de las células puede purificarse usando, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatita, cromatografía de interacción hidrófoba, electroforesis en gel, diálisis o cromatografía de afinidad, estando la cromatografía de afinidad entre una de las etapas de purificación normalmente preferidas. La idoneidad de la proteína A como ligando de afinidad depende de la especie e isotipo de cualquier dominio Fc de inmunoglobulina que esté presente en el anticuerpo. La proteína A puede usarse para purificar anticuerpos basados en cadenas pesadas humanas $\gamma 1$, $\gamma 2$ o $\gamma 4$ (Lindmark *et al.*, *J. Immunol. Meth.* 62:1-13 (1983)). Se recomienda la proteína G para todos los isotipos de ratón y para $\gamma 3$ humano (Guss *et al.*, *EMBO J.* 5:1567-1575 (1986)). La matriz a la que se une el ligando de afinidad suele ser agarosa, pero hay disponibles otras matrices. Las matrices mecánicamente estables, tal como el vidrio de poro controlado o poli(estirendivinil)benceno, permiten caudales más rápidos y tiempos de procesamiento más cortos que los que se pueden lograr con la agarosa. Cuando el anticuerpo comprende un dominio C_H3, la resina Bakerbond ABX[™] (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) es útil para la purificación. Otras técnicas para la purificación de proteínas, tales como fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, precipitación en etanol,

HPLC en fase inversa, cromatografía sobre sílice, cromatografía en heparina, cromatografía de SEPHAROSE™ en una resina de intercambio aniónico o catiónico (tal como una columna de ácido poliaspártico), cromatografía de SDS-PAGE y precipitación con sulfato de amonio también están disponibles dependiendo del anticuerpo que ha de recuperarse.

En general, diversas metodologías para preparar anticuerpos para su uso en investigación, ensayo y uso clínico están bien establecidas en la técnica, de acuerdo con las metodologías descritas anteriormente y/o según lo considere apropiado un experto en la materia para un anticuerpo particular de interés.

(xv) Selección de anticuerpos biológicamente activos

Los anticuerpos producidos como se ha descrito anteriormente pueden someterse a uno o más ensayos de "actividad biológica" para seleccionar un anticuerpo con propiedades beneficiosas desde una perspectiva terapéutica o seleccionar formulaciones y condiciones que conserven la actividad biológica del anticuerpo. El anticuerpo puede analizarse en cuanto a su capacidad para unirse al antígeno contra el que se originó. Por ejemplo, pueden usarse métodos conocidos en la materia (tales como ELISA, transferencia Western, etc.).

Por ejemplo, para un anticuerpo anti-PD-L1, las propiedades de unión al antígeno del anticuerpo pueden evaluarse en un ensayo que detecta la capacidad de unirse a PD-L1. En algunos ejemplos, la unión del anticuerpo puede determinarse mediante unión por saturación; ELISA; y/o ensayos de competencia (por ejemplo, RIA), por ejemplo. Además, el anticuerpo puede someterse a otros ensayos de actividad biológica, por ejemplo, con el fin de evaluar su eficacia como producto terapéutico. Dichos ensayos se conocen en la técnica y dependen del antígeno diana y el uso deseado para el anticuerpo. Por ejemplo, los efectos biológicos del bloqueo de PD-L1 por parte del anticuerpo pueden evaluarse en linfocitos T CD8+, un modelo en ratón del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) y/o un modelo de tumor singénico, por ejemplo, como se describe en la patente de los EE.UU. 8.217.149.

Para detectar anticuerpos que se unen a un epítipo particular en el antígeno de interés (por ejemplo, aquellos que bloquean la unión del anticuerpo anti-PD-L1 del ejemplo a PD-L1), puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado de rutina como el descrito en *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow y David Lane (1988). Como alternativa, puede realizarse cartografiado de epítopos, por ejemplo, como se describe en Champe *et al.*, *J. Biol. Chem.* 270:1388-1394 (1995), para determinar si el anticuerpo se une a un epítipo de interés.

VIII. Composiciones y formulaciones farmacéuticas

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado o metastásico, donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, y en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. También se describen en el presente documento composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden taxanos, por ejemplo, nab-paclitaxel (ABRAXANE®), paclitaxel, o docetaxel.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden prepararse mezclando los principios activos que tienen el grado de pureza deseado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables opcionales (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16a edición, Osol, A. Ed. (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los portadores farmacéuticamente aceptables en general son atóxicos para los destinatarios a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen, pero sin limitación: tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos, tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos, tales como polietilenglicol (PEG). Los portadores farmacéuticamente aceptables de ejemplo en el presente documento incluyen además agentes para la dispersión intersticial de fármacos tales como las glucoproteínas de hialuronidasa neutras-activas (sHASEGP), por ejemplo, glucoproteínas de hialuronidasa PH-20 solubles humanas, tales como rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Determinados sHASEGP de ejemplo y métodos de uso, incluyendo rHuPH20, se describen en las publicaciones de patente de los EE.UU. N.º 2005/0260186 y 2006/0104968. En un ejemplo, un sHASEGP se combina con una o más glucosaminoglucanasas adicionales, tales como condroitinasas.

En la patente de los EE.UU. N.º 6.267.958, se describen formulaciones de ejemplo de anticuerpos liofilizados. Las formulaciones acuosas de anticuerpo incluyen aquellas descritas en la patente de los EE.UU. N.º 6.171.586 y en el

documento WO2006/044908, incluyendo estas últimas formulaciones un tampón de histidina-acetato.

Las composiciones y formulaciones del presente documento también pueden contener más de un principio activo, según sea necesario para la indicación particular que se esté tratando, preferentemente los que tienen actividades complementarias que no se afectan negativamente entre sí. Dichos principios activos están convenientemente presentes en combinación en cantidades que son eficaces para el fin previsto.

Los principios activos pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metilmecacrilato), respectivamente, en sistemas de suministro de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se desvelan en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16a edición, Osol, A. Ed. (1980).

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo, matrices que están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Las formulaciones que han de usarse para la administración *in vivo* son, en general, estériles. La esterilidad puede conseguirse fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

IX. Artículos de fabricación o kits

En el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un artículo de fabricación o que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y/o un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel). En algunos ejemplos, el artículo de fabricación o kit comprende además un prospecto que comprende instrucciones para usar el antagonista de unión al eje PD-1 junto con un taxano para tratar o retrasar la progresión del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) en un individuo o para potenciar la función inmunitaria de un individuo que tiene cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, TNBC localmente avanzado o metastásico). Cualquiera de los antagonistas de unión al eje PD-1 y/o taxanos descritos en el presente documento puede incluirse en el artículo de fabricación o en los kits.

En algunos ejemplos, el antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) o un anticuerpo anti-PD-1) y el taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel) están en el mismo recipiente o recipientes separados. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, bolsas y jeringuillas. El recipiente puede formarse a partir de una diversidad de materiales, tales como vidrio, plástico (tal como cloruro de polivinilo o poliolefina) o aleación de metal (tal como acero inoxidable o hastelloy). En algunos ejemplos, el recipiente contiene la formulación y la etiqueta sobre, o asociada a, el recipiente puede indicar instrucciones de uso. El artículo de fabricación puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas y folletos con instrucciones de uso. En algunos ejemplos, el artículo de fabricación incluye además uno o más de otro agente (por ejemplo, un agente quimioterápico y un agente antineoplásico). Los recipientes adecuados para uno o más agentes incluyen, por ejemplo, frascos, viales, bolsas y jeringuillas.

Por ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más reactivos para determinar el nivel de expresión de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en la muestra identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer. En algunos ejemplos, el kit incluye además un antagonista de unión al eje PD-1 y/o un taxano.

En otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para tratar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más de (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel); e instrucciones para administrar la terapia contra el cáncer al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en una muestra (por ejemplo, una muestra tumoral) obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el kit incluye reactivos para determinar la presencia o el nivel de expresión de uno o más de PD-L1, CD8 o sTIL.

En otro ejemplo más, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para identificar

a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más reactivos para determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer. En algunos ejemplos, el kit incluye además un antagonista de unión al eje PD-1 y/o un taxano.

En otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para tratar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más de (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel); e instrucciones para administrar la terapia contra el cáncer al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el kit incluye reactivos para determinar la presencia o el nivel de expresión de uno o más de PD-L1, CD8 o sTIL.

En un ejemplo adicional, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más reactivos para determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer. En algunos ejemplos, el kit incluye además un antagonista de unión al eje PD-1 y/o un taxano.

En otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para tratar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más de (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel); e instrucciones para administrar la terapia contra el cáncer al paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en aproximadamente el 1 % o más de las células tumorales en una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el kit incluye reactivos para determinar la presencia o el nivel de expresión de uno o más de PD-L1, CD8 o sTIL.

En aún otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más reactivos para determinar el nivel de expresión de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde un nivel de expresión detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer. En algunos ejemplos, el kit incluye además un antagonista de unión al eje PD-1 y/o un taxano.

En otro ejemplo, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para tratar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más de (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel); e instrucciones para administrar la terapia contra el cáncer al paciente en función de un nivel de expresión

detectable de CD8 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 0,5 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el kit incluye reactivos para determinar la presencia o el nivel de expresión de uno o más de PD-L1, CD8 o sTIL.

5 En un ejemplo adicional, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para identificar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más reactivos para determinar el porcentaje de sTIL en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer. En algunos ejemplos, el kit incluye además un antagonista de unión al eje PD-1 y/o un taxano.

15 En otro ejemplo más, en el presente documento se desvela, pero no se reivindica explícitamente, un kit para tratar a un paciente que padece un cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, el TNBC localmente avanzado o metastásico) que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel), incluyendo el kit uno o más de (i) un antagonista de unión al eje PD-1 (por ejemplo, un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1) y (ii) un taxano (por ejemplo, nab-paclitaxel o paclitaxel); e instrucciones para administrar la terapia contra el cáncer al paciente en función de un porcentaje de sTIL de aproximadamente el 5 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente. En algunos ejemplos, el kit incluye reactivos para determinar la presencia o el nivel de expresión de uno o más de PD-L1, CD8 o sTIL.

En cualquiera de los kits anteriores, el anticuerpo anti-PD-L1 puede ser atezolizumab.

30 En cualquiera de los kits anteriores, el taxano puede ser nab-paclitaxel.

En cualquiera de los kits anteriores, el taxano puede ser paclitaxel.

35 En algunos ejemplos de cualquiera de los kits anteriores, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia sin progresión.

En otros ejemplos de cualquiera de los kits anteriores, la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia global.

40 La memoria descriptiva se considera suficiente para permitir a un experto en la materia poner en práctica la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán obvias para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y pertenecen al alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

45 La invención se entenderá de forma más completa con referencia a los siguientes Ejemplos. No deberían, sin embargo, interpretarse como limitantes del alcance de la invención. Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en el presente documento son únicamente con fines ilustrativos y que los expertos en la materia podrán sugerir diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos que pertenecen al alcance de las reivindicaciones adjuntas.

50 **Ejemplo 1: El tratamiento combinado con anticuerpo anti-PD-L1 y nab-paclitaxel (ABRAXANE®) logró una respuesta en un ensayo clínico de fase Ib para pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (mTNBC)**

55 El cáncer de mama metastásico triple negativo (mTNBC) se asocia a un mal pronóstico y se caracteriza por una alta tasa de mutación, niveles elevados de linfocitos infiltrantes de tumores y niveles elevados de expresión de PD-L1. MPDL3280A es un anticuerpo monoclonal humanizado que puede restaurar la inmunidad de linfocitos T específicos de tumores mediante la inhibición de la unión de PD-L1 a PD-1 y ha demostrado respuestas duraderas como monoterapia en mTNBC. Este estudio es el primer ensayo combinado de un inhibidor de puntos de control con quimioterapia en pacientes con mTNBC.

Métodos

65 Este brazo de un estudio multicéntrico, de fase Ib de múltiples brazos evaluó MPDL3280A en combinación con nab-paclitaxel semanalmente en pacientes con mTNBC. Los criterios de valoración primarios fueron seguridad y tolerabilidad, siendo los criterios de valoración secundarios la FC y la actividad clínica. Los criterios de elegibilidad

clave incluyeron enfermedad medible; Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1; y ≤ 2 pautas citotóxicas previas. Los pacientes recibieron atezolizumab 800 mg una vez cada dos semanas (los días 1 y 15) con nab-paclitaxel 125 mg/m² semanalmente (los días 1, 8 y 15) durante 3 semanas en ciclos de 4 semanas, y continuaron hasta la pérdida del beneficio clínico. Si se interrumpió nab-paclitaxel debido a toxicidad, MPDL3280A podría continuarse como monoterapia. La TRG se evaluó mediante los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. La expresión de PD-L1 se puntuó en 4 niveles de diagnóstico basándose en la tinción de PD-L1 en células tumorales y células inmunitarias infiltrantes de tumores en un ensayo inmunohistoquímico (IHQ).

Resultados

Once pacientes fueron evaluables desde el punto de vista de la seguridad. Todos los pacientes eran mujeres con una mediana de edad de 58 años (intervalo de edad: 32-75). No se observaron toxicidades inesperadas o limitantes de la dosis. La mediana de duración del seguimiento de seguridad fue de 88 días (intervalo: 27-182 días). La población evaluable desde el punto de vista de la eficacia consistió en 5 pacientes que tuvieron ≥ 1 exploración y ≥ 3 meses de seguimiento. De los cinco pacientes, cuatro pacientes mostraron una respuesta parcial (RP) y un paciente mostró enfermedad estable (EE). Los resultados observados indican que la combinación de MPDL3280A y nab-paclitaxel es segura y eficaz en pacientes con mTNBC.

Ejemplo 2: Una pauta de tratamiento de combinación de anticuerpo anti-PD-L1 y nab-paclitaxel (ABRAXANE®) como terapia de primera línea para pacientes con mTNBC

Como alternativa, una pauta de tratamiento de combinación de MPDL3280A y nab-paclitaxel puede servir como terapia de primera línea para pacientes con mTNBC.

Los pacientes con TNBC localmente avanzado o metastásico documentado histológicamente; sin terapia sistémica previa para el TNBC avanzado; estado funcional del ECOG de 0 o 1; y enfermedad medible según RECIST v1.1 pueden recibir MPDL3280A (840 mg) los días 1 y 15, más nab-paclitaxel (100 mg/m²) los días 1, 8 y 15. Todos los tratamientos se administran en un ciclo de 28 días. Las pacientes pueden estratificarse por la presencia de metástasis hepáticas, terapia previa con taxanos y el estado de PD-L1 de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (IC0 frente a IC1/2/3), que puede evaluarse de forma centralizada mediante IHQ. Para capturar pseudo-progresión y respuestas retrasadas a MPDL3280A, los pacientes con progresión radiográfica pueden continuar recibiendo MPDL3280A abierto solo o con nab-paclitaxel hasta una toxicidad inaceptable o pérdida del beneficio clínico.

Ejemplo 3: La expresión de PD-L1 en células inmunitarias (IC) infiltrantes de tumores predice la eficacia del tratamiento de combinación con el anticuerpo anti-PD-L1 atezolizumab y nab-paclitaxel (ABRAXANE®) como terapia de primera línea para pacientes con TNBC localmente avanzado o metastásico

El estudio de Fase III de IMpassion130 (NCT02425891) evaluó atezolizumab (anti-PD-L1) + nab-paclitaxel (nabPx) frente a placebo + nabPx como tratamiento de primera línea para pacientes con TNBC localmente avanzado o metastásico. El estudio cumplió su criterio de valoración coprimario de SSP en pacientes con intención de tratar (IDT) y en pacientes con PD-L1 ≥ 1 % en células inmunitarias (IC+) infiltrantes de tumores. Se observó un beneficio de SG clínicamente significativo en el análisis intermedio de SG, sobre todo en pacientes con tumores PD-L1 IC+ (Tabla 4). Este ejemplo describe los datos de eficacia en subgrupos definidos por biomarcadores inmunológica y clínicamente pertinentes.

Métodos

Los pacientes tenían TNBC localmente avanzado metastásico o no resecable documentado histológicamente (evaluado localmente por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica/Colegio de Patólogos Estadounidenses (ASCO-CAP)). Los pacientes se aleatorizaron 1:1 con respecto a nabPx 100 mg/m² IV (los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días) + 840 mg de atezolizumab IV (A-nabPx) c2s o placebo (P-nabPx) hasta progresión o toxicidad. Se analizaron centralmente los siguientes biomarcadores: PD-L1 en células inmunitarias (IC) infiltrantes de tumores y células tumorales (TC) usando el ensayo de IHQ VENTANA SP142, CD8 intratumoral por IHQ, linfocitos infiltrantes de tumores del estroma (sTIL) y estado de ER/PR/HER2. El ensayo de IHQ VENTANA SP142 se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los criterios de diagnóstico por IHQ de IC y TC se describen en las Tablas 4 y 5, respectivamente. Véase, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente internacional n.º WO 2016/183326 y WO 2016/196298, por ejemplo, en el Ejemplo 1. La IHQ de CD8 se evaluó como porcentaje de inmunotinción de CD8 que cubre el centro del área del tumor (véase, por ejemplo, Emens *et al.* *JAMA Oncology* doi:10.1001/jamaoncol.2018.4224, 2018). Los sTIL se evaluaron en Histogenex de acuerdo con Salgado *et al.* *Annals of Oncology*, 26(2):259-271, 2015 en portaobjetos tumorales teñidos con hematoxilina y eosina (HyE).

Tabla 4. Criterios de diagnóstico de IHQ de células inmunitarias (IC) infiltrantes de tumores

Evaluación de diagnóstico de PD-L1	Puntuación de IC
Ausencia de cualquier tinción perceptible de PD-L1 0	IC0
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en células inmunitarias infiltrantes de tumores que cubren < 1 % del área tumoral ocupada por células tumorales, estroma intratumoral asociado y estroma desmoplásico peritumoral contiguo	
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en células inmunitarias infiltrantes de tumores que cubren	IC1
≥ 1 % a < 5 % del área tumoral ocupada por células tumorales, estroma intratumoral asociado y estroma desmoplásico peritumoral contiguo	
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en células inmunitarias infiltrantes de tumores que cubren ≥ 5 % a < 10 % del área tumoral ocupada por células tumorales, estroma intratumoral asociado y estroma desmoplásico peritumoral contiguo	IC2
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en células inmunitarias infiltrantes de tumores que cubren ≥ 10 % del área tumoral ocupada por células tumorales, estroma intratumoral asociado y estroma desmoplásico peritumoral contiguo	IC3

Tabla 5. Criterios de diagnóstico de IHQ de células tumorales (TC)

Evaluación de diagnóstico de PD-L1	Puntuación de TC
Ausencia de cualquier tinción perceptible de PD-L1 0	TC0
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en < 1 % de las células tumorales	
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en ≥ 1 % a < 5 % de las células tumorales	TC1
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en ≥ 5 % a < 50 % de las células tumorales	TC2
Presencia de tinción perceptible de PD-L1 de cualquier intensidad en ≥ 50 % de las células tumorales	TC3

5 Resultados

PD-L1 IC fue altamente predictivo de la eficacia de A-nabPx (Tabla 6). La mayoría de los tumores PD-L1 TC+ también eran PD-L1 IC+. El CD8 intratumoral, pero no los sTIL, estaba bien correlacionado con PD-L1 IC. Por consiguiente, CD8 fue predictivo de la eficacia de A-nabPx para SSP/SG, mientras que los sTIL solo predijeron el beneficio de la SSP. La evaluación de TNBC local frente a central fue concordante en la mayoría de los pacientes. Las poblaciones de TNBC local frente a central definidas por el laboratorio obtuvieron un beneficio similar de A-nabPx. La capacidad predictiva de PD-L1 IC se muestra mediante la significancia estadística ($p < 0,05$) en el análisis de interacción para la evaluación tanto de SSP como de SG del estado de PD-L1 (Tabla 7). En la Tabla 7, se usó un modelo de regresión de Cox de la siguiente manera: Tiempo hasta el evento (INV-SSP o SG) = Tratamiento (Atezolizumab frente a Placebo) + Estado de PD-L1 (IC 0 frente a IC 1/2/3) + Interacción (Tratamiento x Estado de PD-L1).

Conclusiones

Estos datos demuestran que el estado de PD-L1 IC es el biomarcador predictivo más sólido de los evaluados para seleccionar pacientes con TNBC localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo que se benefician de la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel. El estado de PD-L1 IC puede usarse para identificar a los pacientes que probablemente respondan al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 humano seleccionado de un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-PD-1 y nab-paclitaxel. Los análisis exploratorios de eficacia de IMpassion130 también sugieren coherencia entre las pruebas locales y centrales de ER/PR/HER2.

Tabla 6. Resultados del ensayo clínico de fase III de Impassion130

Población	A-nabPx	P-nabPx
Datos primarios, estratificados		
IDT, n	451	451
SSPm (IC del 95 %), meses	7,2 (5,6-7,5)	5,5 (5,3-5,6)
RRI de SSP (IC del 95 %)	0,80 (0,69-0,92); $P = 0,0025$	
SGm (IC del 95 %), meses	21,3 (17,3-23,4)	17,6 (15,9-20,0)
RRI de SG (IC del 95 %)	0,84 (0,69-1,02); $P = 0,0840$	

(continuación)

Población	A-nabPx	P-nabPx	
Datos primarios, estratificados			
PD-L1 IC+, n (%)	185 (41 %)	184 (41 %)	
SSPm (IC del 95 %), meses	7,5 (6,7-9,2)	5,0 (3,8-5,6)	
RRI de SSP (IC del 95 %)	0,62 (0,49-0,78); <i>P</i> < 0,0001		
SGm (IC del 95 %) meses	25,0 (22,6-NE)	15,5 (13,1-19,4)	
RRI de SG (IC del 95 %)	0,62 (0,45-0,86) ^a		
Datos exploratorios/de biomarcadores, sin estratificar			
PD-L1 TC evaluable, n	449	451	
PD-L1 TC+, n (%)	38 (8 %)	40 (9 %)	
RRI de SSP (IC del 95 %)	0,51 (0,31-0,84)		
RRI de SG (IC del 95 %)	0,63 (0,33-1,21)		
CD8 evaluable, n	371	349	
CD8 ≥ 0,5%, n (%)	261 (70 %)	239 (68 %)	
RRI de SSP (IC del 95 %)	0,74 (0,61-0,91)		
RRI de SG (IC del 95 %)	0,66 (0,50-0,88)		
sTIL evaluable, n	448	444	
sTIL ≥ 5 %, n (%)	282 (63 %)	272 (61 %)	
RRI de SSP (IC del 95 %)	0,76 (0,63-0,92)		
RRI de SG (IC del 95 %)	0,83 (0,64-1,08)		
cTNBC evaluable, n		420	412
IDT cTNBC, n (%)		307 (73 %)	317 (77 %)
RRI de SSP (IC del 95 %)		0,81 (0,68-0,98)	
RRI de SG (IC del 95 %)		0,85 (0,67-1,08)	
cTNBC PD-L1 IC+, n (%)		133 (43 %)	134 (42 %)
	RRI de SSP (IC del 95 %)	0,67 (0,51-0,88)	
	RRI de SG (IC del 95 %)	0,69 (0,47-1,00)	
Corte de datos: 17 de abril de 2018 (mediana de seguimiento de 12,9 meses).			
cTNBC, TNBC confirmado centralmente			
TC/IC+, PD-L1 ≥ 1 % (ensayo VENTANA SP142)			
^a No sometido a ensayo formalmente por diseño de estudio jerárquico.			

Tabla 7. Predicción de PD-L1 IC

	Valor p de la interacción (Tratamiento x Estado de PD-L1)
Supervivencia sin progresión evaluada por el investigador	0,0055
Supervivencia global	0,0178

5 Ejemplo 4: IMpassion130: supervivencia global (SG) actualizada de un estudio de Fase III global, aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo, de atezolizumab + nab-paclitaxel en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico no tratado anteriormente (mTNBC)

10 Como se describe en el ejemplo 3, IMpassion130 evaluó el anticuerpo anti-PD-L1 atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) frente a placebo + nP en mTNBC de primera línea. El análisis primario de SSP encontró que atezo + nP mejoraron significativamente la SSP en pacientes con intención de tratar (IDT) y PD-L1+ en comparación con el placebo + nP, con eficacia impulsada por la población de PD-L1+. En ese momento, se realizó el primer análisis interino de SG. En este ejemplo, se publica el segundo análisis interino de SG.

15 Métodos

20 Como se describe en el ejemplo 3, los pacientes elegibles tenían mTNBC documentado histológicamente, ECOG PS 0-1 y tejido tumoral para el ensayo de PD-L1. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir 840 mg de atezo IV o placebo los días 1 y 15 + nP 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión (factores de estratificación: taxanos anteriores, metástasis hepática, PD-L1 en células inmunitarias [IC] infiltrantes de tumores). SSP por RECIST 1.1 (en IDT y PD-L1 + pts) y SG (sometida a ensayo en IDT y, si es significativa, pacientes PD-L1+) fueron los criterios de valoración coprimarios.

Resultados

25 Los datos de SG se muestran en la Tabla 8. A partir de la fecha de corte de datos (2 de enero de 2019), el 9 % de los pacientes en el grupo de atezo + nP y el 3 % en el grupo de placebo + nP seguían en tratamiento. Se observó una mejora de 7,0 meses en la mediana de SG en pacientes PD-L1+ con atezo + nP (25,0 meses) frente a placebo + nP

(18,0 meses; RRI, 0,71 [IC del 95 %: 0,54, 0,94]). Una actualización de seguridad de 4,5 meses mostró que el perfil de seguridad seguía siendo tolerable.

Tabla 8. Resultados del segundo análisis interino de SG de IMpassion130

	Atezo + nP	Placebo + nP
Población con IDT (eventos/pacientes, n/n [%])	255/451 (57 %)	279/451 (62 %)
RRI (IC del 95 %); intervalo logarítmico <i>P</i>	0,86 (0,72, 1,02); 0,078 ^a	-
Mediana de SG (IC del 95 %), meses	21,0 (19,0, 22,6)	18,7 (16,9, 20,3)
SG a 2 años (IC del 95 %), %	42 (37, 47)	39 (34, 44)
Mediana de duración del seguimiento, meses	18,5	17,5
Población PD-L1+^b (eventos/pacientes, n/n [%])	94/185 (51 %)	110/184 (60 %)
RRI (IC del 95 %)	0,71 (0,54, 0,94)	-
Mediana de SG (IC del 95 %), meses	25,0 (19,6, 30,7)	18,0 (13,6, 20,1)
SG a 2 años (IC del 95 %), %	51 (43, 59)	37 (29, 45)
RRI estimados mediante modelo de Cox estratificado. ^a No significativo. ^b ≥ 1 % de PD-L1 en IC (ensayo VENTANA SP142).		

5

En la Tabla 9 se muestra la comparación de la supervivencia general en las poblaciones PD-L1+ y PD-L1-.

Tabla 9. Comparación de SG en poblaciones PD-L1+ y PD-L1-

Población	Mediana de SG		RRI (IC del 95 %)
	A + nab-P	P + nab-P	
PD-L1 IC+	25,0 meses	18,0 meses	0,71 (0,54, 0,94)
PD-L1 IC-	19,7 meses	19,6 meses	0,97 (0,78, 1,20)

10 Conclusiones

El segundo análisis interino de SG de IMpassion130 fue coherente con el primer análisis, confirmando un beneficio de SG clínicamente significativo para atezolizumab + nP en mTNBC PD-L1+ no tratado anteriormente.

15 El estado de PD-L1 IC predice el beneficio clínico con atezolizumab + nab-paclitaxel.

Ejemplo 5: IMpassion131, un ensayo de fase III aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo de paclitaxel ± atezolizumab como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama triple negativo localmente avanzado/metastásico inoperable (mTNBC)

20

La combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel de primera línea para mTNBC mejoró significativamente la supervivencia sin progresión (SSP) en el ensayo aleatorizado de fase III de IMpassion130. En pacientes con tumores positivos para PD-L1, hubo una mejora más pronunciada de la SSP y un efecto clínicamente significativo en la supervivencia general (SG; criterios de valoración coprimarios). El ensayo de IMpassion131 (NCT03125902) evaluó atezolizumab de primera línea combinado con paclitaxel para mTNBC.

25

Métodos

En este ensayo aleatorizado de fase III global, con doble ocultación, controlado con placebo, los pacientes elegibles tenían TNBC localmente avanzado/metastásico medible inoperable confirmado centralmente, eran elegibles para la monoterapia con taxanos y no habían recibido quimioterapia anterior o terapia sistémica dirigida para mTNBC. Se permitió la quimioterapia (neo)adyuvante previa si se completaba ≥12 meses antes de la aleatorización. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 con respecto a 840 mg de atezolizumab o placebo los días 1 y 15 c28d, ambos se administraron con paclitaxel 90 mg/m² los días 1, 8, y 15 c28d hasta una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptables. Todos los pacientes recibieron premedicación con corticosteroides convencionales antes del paclitaxel. Los factores de estratificación fueron el estado de PD-L1 del tumor (IC0 [expresión en células inmunitarias < 1 %] frente a IC1/2/3 [expresión ≥ 1 %] sometido a ensayo centralmente mediante el ensayo VENTANA SP142 y manteniendo la ocultación), terapia previa con taxanos, presencia de metástasis hepáticas y región geográfica. El criterio principal de valoración fue la SSP evaluada por el investigador, sometida a ensayo jerárquicamente en la población PD-L1+ (IC1/2/3) y después en la población con intención de tratar (IDT). El plan de análisis se basó en los hallazgos de IMpassion130 y se basa en eventos para el análisis primario de SSP. Los criterios de valoración secundarios incluyen la SG, el tiempo hasta el deterioro del estado de salud global/calidad de vida relacionada con la salud, la tasa de SSP a 12 meses, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta, la tasa de beneficio clínico y la seguridad.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto nivel de detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, no debe interpretarse que las descripciones y ejemplos limitan el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para identificar a un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico que es probable que responda al tratamiento con una terapia contra el cáncer que comprende (i) atezolizumab y (ii) nab-paclitaxel, comprendiendo el método determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC, y en donde un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral identifica al paciente como que probablemente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer.
2. Un método para seleccionar una terapia contra el cáncer para un paciente que padece un TNBC localmente avanzado o metastásico, comprendiendo el método:
 - (a) determinar el nivel de expresión de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores en una muestra tumoral obtenida del paciente, en donde el paciente no ha sido tratado anteriormente para el TNBC; y
 - (b) seleccionar una terapia contra el cáncer que comprende (i) atezolizumab y (ii) nab-paclitaxel para el paciente en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de la muestra tumoral.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden (i) aproximadamente el 5 % o más de la muestra tumoral o (ii) aproximadamente el 10 % o más de la muestra tumoral.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el paciente no ha recibido quimioterapia anterior o terapia sistémica dirigida para el TNBC inoperable localmente avanzado o metastásico.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el TNBC localmente avanzado es irresecable.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la muestra tumoral es una muestra tumoral fijada en formol e incluida en parafina (FFIP), una muestra tumoral de archivo, una muestra tumoral en fresco o una muestra tumoral congelada.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el nivel de expresión de PD-L1 es un nivel de expresión de proteína.
8. El método de la reivindicación 7, en donde el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se determina usando inmunohistoquímica (IHQ), inmunofluorescencia, citometría de flujo o transferencia Western.
9. El método de la reivindicación 8, en donde el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se determina usando IHQ.
10. El método de la reivindicación 8 o 9, en donde el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se detecta usando un anticuerpo anti-PD-L1.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 es SP142.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia sin progresión.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia global.
14. Una composición farmacéutica que comprende atezolizumab para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con TNBC localmente avanzado o metastásico, en donde el tratamiento comprende la administración del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, en donde el paciente se identifica como que probablemente responda a una terapia contra el cáncer que comprende el atezolizumab y nab-paclitaxel en función de un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden aproximadamente el 1 % o más de una muestra tumoral obtenida del paciente, y en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para el TNBC.
15. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 14, en donde:
 - (a) la muestra tumoral obtenida del paciente tiene un nivel de expresión detectable de PD-L1 en células inmunitarias infiltrantes de tumores que comprenden (i) aproximadamente el 5 % o más de la muestra tumoral o (ii) aproximadamente el 10 % o más de la muestra tumoral;
 - (b) el paciente no ha recibido quimioterapia anterior o terapia sistémica dirigida para el TNBC inoperable localmente avanzado o metastásico;

- (c) el TNBC localmente avanzado es irresecable;
- (d) la muestra tumoral es una muestra tumoral FFIP, una muestra tumoral de archivo, una muestra tumoral en fresco o una muestra tumoral congelada;
- 5 (e) el nivel de expresión de PD-L1 es un nivel de expresión de proteína, opcionalmente en donde el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se determina usando IHQ, inmunofluorescencia, citometría de flujo o transferencia Western, opcionalmente en donde el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se determina usando IHQ, opcionalmente además en donde el nivel de expresión de proteína de PD-L1 se detecta usando un anticuerpo anti-PD-L1, opcionalmente además en donde el anticuerpo anti-PD-L1 es SP142;
- 10 (f) la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia sin progresión; y/o
- (g) la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento con la terapia contra el cáncer se determina en términos de supervivencia global.