



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

(21) BR 112020006371-1 A2



(22) Data do Depósito: 10/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 29/09/2020

(54) Título: COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE PARP E UM ANTAGONISTA DE LIGAÇÃO DE EIXO DE PD-1

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; A61K 31/5025; A61P 35/00; A61P 35/04.

(30) Prioridade Unionista: 13/07/2018 US 62/697,587; 13/10/2017 US 62/572,024.

(71) Depositante(es): MERCK PATENT GMBH; PFIZER INC..

(72) Inventor(es): JOHN ANDREW BLAKE-HASKINS; CHRISTOFFEL HENDRIK BOSHOF; ROSSANO CESARI; DIMITRY SERGE ANTOINE NUYTEN; ROSS ANTHONY STEWART; FABIAN ZOHREN.

(86) Pedido PCT: PCT US2018055174 de 10/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO 2019/075032 de 18/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 30/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um método de tratamento do câncer mediante a administração de um inibidor de PARP em combinação com um antagonista de ligação de eixo de PD-1 a um paciente com necessidade do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE PARP E UM ANTAGONISTA
DE LIGAÇÃO DE EIXO DE PD-1".**

CAMPO

[0001] A presente invenção refere-se a terapias de combinação úteis para o tratamento do câncer. Em particular, a presente invenção refere-se a métodos para o tratamento do câncer mediante a administração de um inibidor de PARP em combinação com um antagonista de ligação de eixo de PD-1. Os usos farmacêuticos da combinação da presente invenção também são descritos.

ANTECEDENTES

[0002] O PD-L1 é superexpresso em muitos cânceres e é associado frequentemente com uma prognose pobre (Okazaki T et al., Intern. Immun. 2007 19(7):813) (Thompson RH et al., Cancer Res 2006, 66(7):3381). É interessante notar que a maioria dos tumores que infiltram nos linfócitos T expressam predominantemente PD-1, ao contrário dos linfócitos T em tecidos normais e no sangue periférico. O PD-1 em células T reativas a tumores pode contribuir para as respostas imunes antitumoral danificadas (Ahmadzadeh et al, Blood 2009 114(8): 1537). Isto pode ser devido à exploração da sinalização de PD-L1 mediada por PD-L1 que expressa as células de tumor que interagem com as células T que expressam PD-1 para resultar na atenuação da ativação das células T e na evasão da vigilância imune (Sharpe et al., Nat Rev 2002) (Keir ME et al., Annu 2008. Rev. Immunol. 26:677). Portanto, a inibição da interação de PD-L1/PD-1 pode realçar a mortandade de tumores mediada por células T CD8+.

[0003] A inibição de eixo de PD-1 que sinaliza através seus ligandos diretos (por exemplo, PD-L1, Pd-I2) foi proposta como um meio para realçar a imunidade das células T para o tratamento do câncer (por

exemplo, imunidade a tumores). Além disso, realces similares à imunidade de células T foram observados com a inibição da ligação de PD-L1 ao parceiro de ligação B7-1. Um tratamento terapêutico ideal poderia combinar o bloqueio da interação de receptor/ligando de PD-1 com outros agentes anticâncer. Continua havendo uma necessidade quanto a tal terapia ideal para o tratamento, a estabilização, a prevenção e/ou o desenvolvimento retardado de vários cânceres.

[0004] Avelumab é um anticorpo monoclonal (mAb) de imunoglobulina humana (Ig)G1 dirigido contra o ligando da morte programado 1 (PD-L1). O Avelumab se liga seletivamente a PD-L1 e bloqueia de maneira competitiva a sua interação com o receptor da morte programado 1 (PD-1), interferindo desse modo nessa via de inibição do ponto de verificação imune. Avelumab é o Nome Internacional Não Proprietário (INN) para o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 MSB0010718C e foi descrito por suas sequências de cadeia pesada e leve de comprimento de cadeia total no documento de patente WO2013079174, onde é indicado como A09-246-2. A glicosilação e o truncamento da Lisina de C-terminal em sua cadeia pesada são descritos no Pedido de Patente Europeu Nº. 15198233.7.

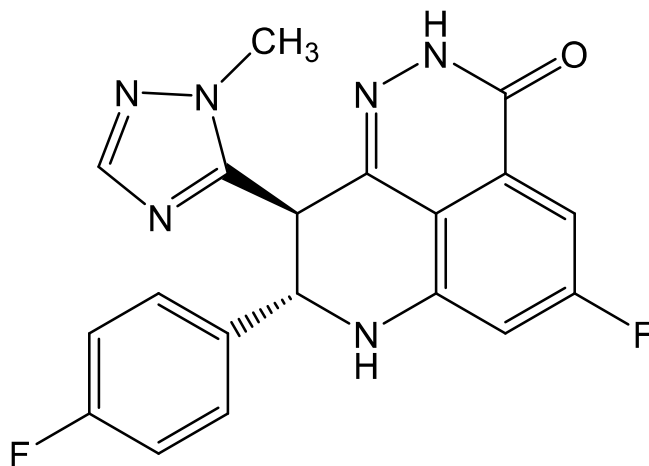
[0005] Em março de 2017, o avelumab recebeu uma aprovação expressa da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) como o primeiro tratamento para o carcinoma de célula de Merkel metastático (CCM). Em maio de 2017, o avelumab recebeu uma aprovação expressa pela FDA dos EUA para o tratamento dos pacientes com câncer urotelial (UC) localmente avançado ou metastático com progressão da doença durante ou depois da quimioterapia contendo platina, ou dentro de 12 meses da quimioterapia contendo platina neoadjuvante ou adjuvante. O Avelumab está sendo investigado atualmente como agente individual e em combinação com outras terapias anticâncer nos pacientes com

tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos e várias malignidades hematológicas.

[0006] A poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) acopla no processo de ocorrência natural de reparo do DNA em uma célula. Foi mostrado que a inibição de PARP é uma estratégia terapêutica eficaz contra os tumores associados com a mutação da linha de germes em genes de reparo do DNA de cordão duplo mediante a indução da letalidade sintética (Sonnenblick, A., et al., Nat Rev Clin Oncol, 2015. 12(1), 27-4). Um inibidor de PARP (PARPi), olaparib, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos em 2014 para o tratamento de câncer do ovário avançado mutado de BRCA da linha de germes (gBRCAm). Mais recentemente, outros inibidores de PARP, niraparib e rucaparib, também foram aprovados pela FDA para o tratamento do câncer do ovário.

[0007] Talazoparib é um inibidor de PARP potente oralmente disponível, o qual é citotóxico às linhagens de células de câncer humanas que abrigam mutações de genes que comprometem o reparo do ácido deoxiribonucleico (DNA), um efeito indicado como letalidade sintética, e pelo aprisionamento da proteína de PARP no DNA, impedindo desse modo o reparo, a replicação e a transcrição do DNA.

[0008] O composto talazoparib, que é "(8S,9R)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8,9-diidro-2H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3(7H)-ona" e "(8S, 9R)-5-fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,7,8,9-tetraidro-3H-pirido[4,3,2-de]ftalazin-3-ona" (também indicado como "Pf-06944076", "MDV3800" e "BMN673") é um inibidor de PARP, o qual tem a estrutura



Talazoparib

[0009] O Talazoparib, e os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, incluindo o sal de tosilato, são divulgados nas Publicações Internacionais N°. WO 2010/017055 e WO 2012/054698. Os métodos adicionais de preparação de talazoparib, e dos sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, incluindo o sal tosilato, são descritos nas Publicações Internacionais N°. WO 2011/097602, WO 2015/069851 e WO 2016/019125. Métodos adicionais de tratamento do câncer ao usar talazoparib, e os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, incluindo o sal tosilato, são divulgados nas Publicações Internacionais N°. WO 2011/097334 e WO 2017/075091.

[0010] O Talazoparib, como um agente individual, demonstrou eficácia, assim como um perfil de toxicidade aceitável nos pacientes com tipos múltiplos de tumores sólidos com anomalias da via de reparo do DNA.

[0011] Continua havendo uma necessidade de encontrar a combinação específica do antagonista específico de eixo de PD-1 e do inibidor específico de PARP para o tratamento de cânceres, especialmente em populações de pacientes específicas, e potencialmente com regimes de dosagem otimizados, para melhorar a atividade antitumoral clínica em comparação ao tratamento com um só agente e para otimizar o perfil de segurança da combinação.

SUMÁRIO

[0012] Cada uma das modalidades descritas a seguir pode ser combinada com qualquer outra modalidade descrita no presente documento não inconsistente com a modalidade com a qual é combinada. Além disso, cada uma das modalidades descritas no presente documento engloba dentro de seu âmbito os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento. Por conseguinte, a expressão "ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo" é implícita na descrição de todos os compostos descritos no presente documento. As modalidades dentro de um aspecto tal como descrito a seguir podem ser combinadas com quaisquer outras modalidades não inconsistentes dentro do mesmo aspecto.

[0013] Em uma modalidade, a invenção é dirigida a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com todos os outros aspectos não inconsistentes, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é um anticorpo de PD-L1, e em algumas modalidades o anticorpo de PD-L1 é avelumab. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e em uma modalidade o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é selecionado do grupo que consiste no câncer do pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer da mama negativo triplo (TNBC), câncer da mama positivo receptor de hormônio

(HR+ BC), câncer do ovário e de preferência o câncer do ovário epitelial, câncer urotelial (UC) e de preferência o carcinoma de célula transicional do urotélio da bexiga, uretra, ureteres, ou pelvis renal, e câncer da próstata resistente a castração (CRPC). Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a quantidade de avelumab do antagonista de eixo de PD-1 é intravenosamente de cerca de 10 mg/kg Q2W (um dose a cada duas semanas), 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W por 12 semanas seguidos por 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1.200 mg Q2W, ou cerca de 800 mg Q1W (uma dose a cada semana) por 12 semanas seguidos por cerca de 800 mg Q2W, a quantidade de talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, fica oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD (uma dose diária), e em algumas modalidades a quantidade de avelumab é de cerca de 800 mg Q2W. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0014] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um talazoparib inibidor de PARP, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma quantidade de um avelumab antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer. Em um aspecto desta modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é positivo do defeito da resposta dos danos do DNA (DDR) em pelo menos um gene DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC, e em algumas modalidades o câncer tem um linha de germes ou um defeito de gene somático em BRCA1, BRCA2 ou ATM. Em um aspecto desta

modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pelo ensaio de perfil genético da Foundation One®. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é determinado como tendo uma contagem da Perda de Heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora para determinar a contagem de LOH inclui, sem limitação, o ensaio do perfil genômico da Foundation One®, da Foundation Medicine® (Cambridge, MA) e a geração de arranjo em sequência da geração T5 da Foundation Medicine. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais. Em algumas modalidades, a contagem de HRD é determinada pelo ensaio myChoice® HRD ou myChoice® HRD da Myriad Genetics. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a quantidade do avelumab do antagonista de eixo de PD-1 é intravenosamente de cerca de 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W por 12 semanas seguidos por cerca de 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1.200 mg Q2W, ou cerca de 800

mg Q1W por 12 semanas seguidos por cerca de 800 mg Q2W, a quantidade de talazoparib, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD, e em algumas modalidades a quantidade de avelumab é de 800 mg Q2W. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0015] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um talazoparib inibidor de PARP, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e em uma modalidade o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib, e uma quantidade de um avelumab de ligação do antagonista de eixo de PD-1, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer, e em que o câncer é selecionado do grupo que consiste no câncer do pulmão de células não pequenas, câncer da mama negativo triplo, câncer da mama positivo receptor de hormônio, câncer do ovário e de preferência o câncer do ovário epitelial, câncer urotelial e de preferência o carcinoma de célula transicional do urotélio da bexiga, uretra, ureteres, ou pelvis renal, e câncer da próstata resistente a castração. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é positivo do defeito da resposta dos danos do DNA (DDR) de pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC, e em algumas modalidades o câncer tem um linha de germes ou um defeito de gene somático em BRCA1, BRCA2 ou ATM. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation One. Em um outro aspecto desta modalidade e em

combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é determinado como tendo uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. Uma contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e mais o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais. Em alguns aspectos desta modalidade, a contagem de HRD pode ser determinada pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a quantidade do avelumab do antagonista de eixo de PD-1 é intravenosamente de cerca de 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W por 12 semanas seguidos por cerca de 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1.200 mg Q2W, ou cerca de 800 mg Q1W por 12 semanas seguidos por cerca de 800 mg Q2W, a quantidade de talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada oral em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD, e

de preferência, a quantidade de avelumab é de cerca de 800 mg Q2W. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0016] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a um método de tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que o antagonista de eixo de PD-1 é avelumab, o inibidor de PARP é talazoparib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de preferência um tosilato do mesmo, a quantidade do antagonista de eixo de PD-1 é intravenosamente de cerca de 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W por 12 semanas seguidos por cerca de 10 mg/kg Q2W, mg 800 mg Q2W, 1.200 mg Q2W, ou cerca de 800 mg Q1W por 12 semanas seguidos por cerca de 800 mg Q2W, a quantidade do talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD, e de preferência a quantidade de avelumab é de cerca de 800 mg Q2W. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0017] Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer do pulmão de células não pequenas. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é avançado localmente ou NSCLC metastático, e o paciente recebeu 0, 1 ou 2 linhas prévias de tratamento de quimioterapia à base de platina para o NSCLC localmente avançado ou metastático e não teve nenhuma progressão enquanto submetido a tal tratamento de quimioterapia para o NSCLC localmente avançado ou metastático, e em que o câncer não tem nenhuma aberração de tumor genômico EGFR, ALK ou ROS-1. A quimioterapia à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, duplas à base de platina e docetaxel. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em

pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que a paciente de câncer do ovário tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e com mais preferência a análise genética é o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, a paciente de câncer do ovário tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e de preferência a contagem de HRD é determinada pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente de NSCLC tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0018] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação

com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer do ovário. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer do ovário epitelial. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer do ovário avançado localmente ou metastático, e a paciente teve uma ou duas linhas prévias de quimioterapia à base de platina sem nenhuma progressão da doença durante ou dentro de 6 meses depois de ter recebido a última dose de quimioterapia à base de platina (sensível à platina). A quimioterapia à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, a cisplatina ou a carboplatina, ambas em combinação com um taxano. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que a paciente de câncer do ovário tem uma perda da contagem da heterozigiosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e com mais preferência a análise genética é o ensaio de arranjo em sequência da

geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, a paciente de câncer do ovário tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e de preferência a contagem de HRD é determinada pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em algumas modalidades deste aspecto, a paciente de câncer do ovário tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0019] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer urotelial. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer urotelial avançado localmente ou metastático, em que o paciente recebeu 0, uma ou duas linhas sistêmicas prévias de quimioterapia à base de platina sem nenhuma progressão enquanto submetido ao tratamento prévio com quimioterapia à base de platina. A quimioterapia à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, gemcitabina em combinação com cisplatina, ou carboplatina. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o paciente tem uma perda da contagem da

heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e em algumas modalidades a contagem de HRD pode ser determinada, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em algumas modalidades deste aspecto o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0020] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer da próstata resistente a castração (CRPC). Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o CRPC avançado localmente ou metastático, o paciente recebeu 1 ou 2 tratamentos prévios de quimioterapia incluindo pelo menos 1 tratamento de quimioterapia à base de taxano, depois de progredir em pelo menos uma linha de tratamento de terapia hormonal novo prévio. O tratamento de quimioterapia à base de taxano exemplificador inclui, sem limitação, docetaxel ou cabazitaxel. O tratamento de terapia hormonal exemplificador inclui, sem limitação, a combinação de enzalutamida e prednisona, e a combinação de acetato de abiraterona e prednisona.

Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o paciente de CRPC tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente de CRPC tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e em algumas modalidades a contagem de HRD pode ser determinada, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente de CRPC tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0021] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer da mama. Em algumas modalidades, o câncer é o câncer da mama negativo triplo (TNBC) ou o câncer da mama positivo receptor de hormônio (HR+). Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o TNBC avançado localmente ou metastático, em que a paciente de TNBC teve 0, 1 ou 2 linhas prévias de tratamento da quimioterapia para o TNBC localmente avançado ou metastático, sem nenhuma progressão enquanto submetida ao tratamento prévio de quimioterapia quando o tratamento prévio de quimioterapia é a quimioterapia à base de platina, ou sem nenhuma progressão enquanto submetida ao tratamento prévio de quimioterapia ou dentro de 6 meses depois de ter parado o tratamento prévio de quimioterapia, quando o tratamento prévio de quimioterapia é a quimioterapia à base de platina adjuvante ou neoadjuvante. Os tratamentos prévios de quimioterapia exemplificadores incluem, mas sem ficar a eles limitados, antraciclinas, taxanos, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina e a quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer da mama HR+ avançado localmente ou metastático, em que a paciente recebeu 0, 1 ou 2 linhas prévias de tratamento de quimioterapia para o câncer da mama HR+ localmente avançado ou metastático depois da progressão da terapia com hormônio padrão. Os tratamentos de quimioterapia exemplificadores incluem, sem limitação, antraciclinas, taxanos, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina e a quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades

deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que a paciente de TNBC ou de HR+ BR tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, a paciente de TNBC ou de HR+ BR tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e em algumas modalidades a contagem de HRD pode ser determinada, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0022] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a todos os métodos de tratamento do câncer tal como descrito acima, em que o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é avelumab e o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de preferência um tosilato do mesmo, e os métodos também compreendem: a administração ao paciente de uma quantidade de um

agente quimioterapêutico ou radioterapia, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer.

[0023] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende um primeiro regime de tratamento seguido por um segundo regime de tratamento, em que o primeiro regime de tratamento compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de uma quimioterapia e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que o segundo regime de tratamento compreende a administração ao paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e de uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1. Em um aspecto desta modalidade, as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer. Para fins de esclarecimento, "quantidades em conjunto" indicam no presente documento a quantidade de quimioterapia, a quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento, a quantidade do inibidor de PARP e a quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 no segundo regime de tratamento, todas em conjunto. Os outros aspectos desta modalidade, e as modalidades dentro de cada aspecto, serão os mesmos que aqueles da modalidade (da invenção) imediatamente depois deste parágrafo.

[0024] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende um primeiro regime de tratamento seguido por um segundo regime de tratamento, em que o primeiro regime de tratamento compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de uma quimioterapia e de uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que o segundo regime de tratamento compreende a administração ao paciente com necessidade do mesmo de uma

quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer. Para fins de esclarecimento, "quantidades em conjunto" referem-se no presente documento à quantidade de quimioterapia, à quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento, à quantidade do inibidor de PARP e à quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 no segundo regime de tratamento, todas em conjunto.

[0025] Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o primeiro regime de tratamento compreende a administração ao paciente com necessidade do mesmo da quantidade de quimioterapia e da quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 por pelo menos um ciclo de um primeiro ciclo de tratamento. Em algumas modalidades deste aspecto, o primeiro ciclo de tratamento é um ciclo de duas semanas ou um ciclo de três semanas e o paciente é tratado por pelo menos 2 ciclos, pelo menos 3 ciclos, pelo menos 4 ciclos, pelo menos 5 ciclos ou pelo menos 6 ciclos do primeiro ciclo de tratamento. Em algumas modalidades deste aspecto, o primeiro ciclo de tratamento é um ciclo de três semanas e o paciente é tratado por pelo menos 6 ciclos do primeiro ciclo de tratamento.

[0026] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o segundo regime de tratamento compreende a administração ao paciente com necessidade do mesmo da quantidade do inibidor de PARP e da quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 por pelo menos um ciclo de um segundo ciclo de tratamento. Em algumas modalidades deste aspecto, o segundo ciclo de tratamento é um ciclo de três semanas, um ciclo de quatro semanas, um ciclo de cinco semanas ou

um ciclo de seis semanas, e o paciente é tratado por pelo menos 1 ciclo, pelo menos 2 ciclos, pelo menos 3 ciclos ou pelo menos 4 ciclos do segundo ciclo de tratamento. Em algumas modalidades deste aspecto, o segundo ciclo de tratamento é um ciclo de seis semanas e o paciente é tratado por pelo menos um ciclo do segundo ciclo de tratamento.

[0027] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é em câncer do ovário, e em particular o câncer do ovário localmente avançado ou metastático. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer do ovário epitelial, câncer do tubo de falópio ou peritoneal primário, e em particular câncer do ovário epitelial do estágio III - IV, do tubo de falópio ou peritoneal primário. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer do ovário epitelial do estágio III - IV. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a paciente não recebeu nenhuma terapia ou radioterapia anticâncer sistêmica prévia com respeito ao câncer. A terapia anticâncer sistêmica exemplificadora inclui, mas sem ficar a eles limitada, a quimioterapia, anticorpos anti-VEGF, inibidores de PARP, interleucina-2, interferon alfa, antagonista de ligação de eixo de PD-L1, anticorpo anti-CD137, antígeno 4 associado com T-linfócito anti-citotóxico 4 (anti CTLA4), inibidores de VEGF, vacinas do câncer e vacinas oncolíticas.

[0028] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a quimioterapia é uma quimioterapia à base de platina, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é avelumab; o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no segundo regime de tratamento é avelumab, e o inibidor de PARP no segundo regime de tratamento é

talazoparib, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades deste aspecto, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib. Em algumas modalidades deste aspecto, a quimioterapia à base de platina é uma dupla à base de platina. Em algumas modalidades deste aspecto, a dupla à base de platina é paclitaxel e carboplatina.

[0029] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a quimioterapia é paclitaxel e carboplatina, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é avelumab; o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no segundo regime de tratamento é avelumab, e o inibidor de PARP no segundo regime de tratamento é o tosilato de talazoparib.

[0030] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o primeiro ciclo de tratamento é um ciclo de três semanas, a quimioterapia é paclitaxel e carboplatina, o paclitaxel é administrado intravenosamente em uma quantidade de cerca de 110 mg/m² a cerca de 175 mg/m², no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos, a carboplatina é administrada intravenosamente em uma quantidade de uma dose de cerca de AUC 3 calculada a uma dose de cerca de AUC 6 calculada, no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos; o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é avelumab, e é administrado intravenosamente na quantidade de cerca de 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg ou 900 mg no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos, e o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 do segundo regime de tratamento são administrados em um segundo ciclo de tratamento.

[0031] Em algumas modalidades deste aspecto, o paclitaxel é administrado intravenosamente em uma quantidade de cerca de 175 mg/m², 135 mg/m² ou 110 mg/m² no dia 1 do primeiro ciclo de

tratamento por 6 ciclos. Em algumas modalidades deste aspecto, a carboplatina é administrada intravenosamente em uma quantidade cerca de uma dose de AUC 3 calculada, uma dose de AUC 4 calculada, uma dose de AUC 5 calculada ou uma dose de AUC 6 calculada, no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos.

[0032] Em algumas modalidades deste aspecto, o segundo ciclo de tratamento é um ciclo de seis semanas, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib, e é administrado em uma quantidade de cerca de 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg oralmente uma vez por dia, o antagonista de ligação do eixo de PD-1 do segundo regime de tratamento é avelumab e administrado intravenosamente em uma quantidade de cerca de 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg ou 900 mg no dia 1, no dia 15 e no dia 29 de cada um do segundo ciclo de tratamento.

[0033] Em algumas modalidades deste aspecto, o paclitaxel é administrado em uma quantidade de cerca de 175 mg/m² no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos, a carboplatina é administrada em uma quantidade de cerca de dose de AUC 6 calculada ou de dose de AUC calculada 5 no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos; o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é avelumab, e é administrado intravenosamente em uma quantidade de cerca de 800 mg no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos.

[0034] Em algumas modalidades deste aspecto, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib, e é administrado em uma quantidade de cerca de 1,0 mg oralmente uma vez por dia, o antagonista de ligação do eixo de PD-1 do segundo regime de tratamento é avelumab e administrado intravenosamente em uma quantidade de cerca de 800 mg no dia 1, no dia 15 e no dia 29 de cada um do segundo ciclo de tratamento.

[0035] Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o

câncer do ovário avançado localmente ou metastático. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer do ovário epitelial do estágio III - IV, câncer do tubo de falópio ou câncer peritoneal primário. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer do ovário do estágio III - IV. Em algumas modalidades deste aspecto, a paciente não recebeu nenhum tratamento prévio de terapia ou radioterapia anticâncer sistêmica com respeito ao câncer. A terapia anticâncer sistêmica exemplificadora inclui, mas sem ficar a eles limitada, interleucina-2, interferon alfa, antagonista de ligação de eixo de PD-L1, anticorpo anti-CD137, antígeno associado a T-linfócito anti-citotóxico 4 (anti CTLA4), inibidores de VEGF, vacinas do câncer e vacinas oncolíticas. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 e BRCA2.

[0036] Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é positivo do defeito de DDR nos genes de pelo menos um DDR selecionado de BRCA1, de BRCA2, ATM, ATR e FANC, e em algumas modalidades o câncer tem um linha de germes ou defeito de gene somático em BRCA1 e BRCA2. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation One. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, é determinado que o câncer tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais,

15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A contagem de LOH ainda mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 16% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e de preferência o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine, e com mais preferência o teste Foundation Focus CDx BRCA LOH. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais. Em alguns aspectos desta modalidade, a contagem de HRD pode ser determinada pela miríade HRD ou HRD mais o ensaio. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0037] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a qualquer um dos métodos de tratamento do câncer tal como descrito acima, em que o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é avelumab e o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de preferência um tosilato do mesmo, em que o tratamento confere um efeito terapêutico tal como indicado pelos critérios de uma avaliação da resposta do tumor que incluem, mas sem ficar a eles limitados, a taxa de resposta objetiva, a taxa de resposta completa, a sobrevivência livre de progressão, a duração da resposta, a duração da doença estável, a taxa de resposta objetiva imune relacionada, a taxa de resposta completa imune relacionada, a sobrevivência livre de

progressão imune relacionada, a duração da resposta imune relacionada, ou a duração da doença estável imune relacionada. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o efeito terapêutico é indicado pela taxa de resposta objetiva ou pela taxa de resposta objetiva imune relacionada igual a ou maior do que cerca de 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% ou 60%, 65%, 70%, 75% ou 80%. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o efeito terapêutico é indicado pela sobrevivência da progressão livre ou pela sobrevivência de progressão livre imune relacionada igual a ou maior do que cerca de 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, ou 2 anos. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o efeito terapêutico é indicado pela duração da duração da resposta imune relacionada igual a ou maior do que cerca de 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, ou 2 anos. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o tratamento também propicia uma vantagem tal como indicado por menos ocorrência de toxicidade relacionada a fármaco ou eventos adversos imune relacionados, ou menos ocorrência de toxicidade relacionada a fármaco ou eventos adversos imune relacionados iguais ou acima do grau 3, em comparação a outros tratamentos similares no estado da técnica.

[0038] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma

quantidade de um talazoparib inibidor de PARP, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de preferência um tosilato do mesmo, e uma quantidade de um antagonista de ligação RN888 de eixo de PD-1, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é positivo do defeito da resposta dos danos do DNA nos genes de pelo menos um DDR selecionados de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC, e de preferência o câncer tem um linha de germes ou um defeito de gene somático em BRCA1, BRCA2 ou ATM. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation One. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, é determinado que o câncer tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui sem limitação o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e de preferência a contagem de HRD é determinada, por exemplo sem

limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a quantidade do antagonista RN888 de eixo de PD-1 é subcutaneamente de cerca de 300 mg Q4W (uma dose a cada quatro semanas), e a quantidade de talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0039] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida ao método de tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente de uma quantidade de um antagonista de ligação RN888 de eixo de PD-1, e a uma quantidade de um talazoparib inibidor de PARP, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e de preferência um tosilato do mesmo, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é selecionado do grupo que consiste no câncer do pulmão de células não pequenas, câncer da mama negativo triplo, câncer da mama positivo receptor de hormônio, câncer do ovário, câncer urotelial e no câncer da próstata resistente a castração. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é positivo do defeito da resposta dos danos do DNA (DDR) nos genes de pelo menos um DDR selecionados de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades, o câncer tem uma linha de germes ou um defeito de gene somático em

BRCA1, BRCA2 ou ATM. Em algumas modalidades, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR e isso pode ser determinado, por exemplo sem limitação, pelo ensaio de perfil genético da Foundation One. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, é determinado que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui sem limitação o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e de preferência, a contagem de HRD pode ser determinada, por exemplo, sem limitação pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, a quantidade do antagonista RN888 de eixo de PD-1 é subcutaneamente de cerca de 300 mg Q4W, e a quantidade de talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg

ou 1,0 mg QD. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0040] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a um método de tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que o antagonista de eixo de PD-1 é RN888, o inibidor de PARP é talazoparib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e de preferência um tosilato do mesmo, a quantidade do antagonista RN888 de eixo de PD-1 é subcutaneamente de cerca de 250 mg, 300 mg, 350 mg, ou 400 mg, cada uma das quais é Q3W ou Q4W, mas de preferência cerca de 300 mg Q4W, a quantidade de talazoparib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente a uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0041] Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer do pulmão de células não pequenas. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o NSCLC avançado localmente ou metastático, e o paciente recebeu 0, 1 ou 2 linhas prévias de tratamento de quimioterapia à base de platina para o NSCLC localmente avançado ou metastático e não teve nenhuma progressão enquanto submetido a tal tratamento de quimioterapia para o NSCLC localmente avançado ou metastático, e em que o câncer não tem nenhuma aberração de tumor genômico de EFGR, ALK ou ROS-1. A quimioterapia à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, duplas à base de platina e docetaxel. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste

aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que a paciente de câncer do ovário tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e com mais preferência a análise genética é o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, a paciente de câncer do ovário tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e de preferência a contagem de HRD é determinada pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente de NSCLC tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0042] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer do ovário. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer

do ovário avançado localmente ou metastático, e a paciente teve 1 ou 2 linhas prévias de quimioterapia à base de platina sem nenhuma progressão da doença durante ou dentro de 6 meses depois de ter recebido a última dose da quimioterapia à base de platina (sensível à platina). A quimioterapia à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, a cisplatina ou a carboplatina, ambas em combinação com um taxano. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR, por exemplo sem limitação, pelo ensaio da Foundation One. Em alguma modalidade deste aspecto, é determinado que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e de preferência a contagem de HRD pode ser

determinada, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad.

[0045] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer urotelial. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer urotelial avançado metastático, em que o paciente recebeu 0-0, 1, ou 2 linhas de quimioterapia à base de platina sistêmicas prévias sem nenhuma progressão enquanto submetido ao tratamento prévio com quimioterapia à base de platina. A quimioterapia à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, a gemcitabina em combinação com a cisplatina, ou a carboplatina. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil

genético da Foundation Medicine, e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e em algumas modalidades a contagem de HRD pode ser determinada, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad. Em algumas modalidades deste aspecto o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0046] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer da próstata resistente a castração (CRPC). Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente recebeu 0, 1 ou 2 tratamentos prévios de quimioterapia incluindo pelo menos 1 tratamento de quimioterapia à base de taxano, depois de ter progredido em pelo menos uma linha do tratamento de terapia hormonal novo. O tratamento de quimioterapia à base de taxano exemplificador inclui, sem limitação, docetaxel ou cabazitaxel. O tratamento de terapia hormonal exemplificador inclui, sem limitação, a combinação de enzalutamida e prednisona, e a combinação de acetato de abiraterona e prednisona. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste

aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR pela análise genética ao usar, por exemplo, sem limitação, o ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o paciente de CRPC tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, por exemplo, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine, e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente de CRPC tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e em algumas modalidades a contagem de HRD pode ser determinada, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad.

[0047] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o câncer é o câncer da mama. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer da mama é câncer da mama negativo triplo ou câncer da mama positivo receptor de hormônio. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o TNBC avançado localmente ou metastático, em que a paciente de TNBC teve 0, 1 ou 2 linhas prévias de tratamento de quimioterapia para o TNBC localmente avançado ou metastático, sem nenhuma progressão enquanto submetida ao tratamento prévio de quimioterapia quando o tratamento prévio de quimioterapia é a quimioterapia à base de platina, ou sem nenhuma progressão enquanto submetida ao

tratamento prévio de quimioterapia ou dentro de 6 meses depois de ter parado o tratamento prévio de quimioterapia, quando o tratamento prévio de quimioterapia é a quimioterapia à base de platina adjuvante ou neoadjuvante. Os tratamentos prévios de quimioterapia exemplificadores incluem, mas sem ficar a eles limitados, antraciclinas, taxanos, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina e a quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é o câncer da mama HR+ avançado localmente ou metastático, em que a paciente recebeu 0, 1 ou 2 linhas prévias do tratamento de quimioterapia para o câncer da mama HR+ localmente avançado ou metastático depois da progressão da terapia de hormônio padrão. Os tratamentos de quimioterapia exemplificadores incluem, sem limitação, antraciclinas, taxanos, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina e a quimioterapia à base de platina. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. Em algumas modalidades deste aspecto, o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM. Em algumas modalidades deste aspecto, o paciente de HR+ ou de TNBC é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o câncer é positivo do defeito de DDR, por exemplo sem limitação, pelo ensaio da Foundation One. Em algumas modalidades deste aspecto, é determinado que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA por uma análise genética. A contagem de LOH preferida indicativa da deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais e 25% ou mais. A contagem de LOH mais preferida de LOH indicativa da

deficiência no reparo dos danos do DNA inclui cerca de 14% ou mais. A análise genética exemplificadora inclui, sem limitação, o ensaio de perfil genético da Foundation Medicine e o ensaio de arranjo em sequência da geração seguinte T5 da Foundation Medicine. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais, e de preferência a contagem de HRD pode ser determinada, por exemplo, sem limitação, pelo ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad.

[0048] Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com um de quaisquer outros aspectos desta modalidade, o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

[0049] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a todos os métodos de tratamento do câncer tal como descrito nos parágrafos precedentes sob o subtítulo de "DESCRIÇÃO RESUMIDA", em que o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é RN888 e o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e de preferência um tosilato do mesmo, e o método também compreende a administração ao paciente de uma quantidade de um agente quimioterapêutico ou radioterapia, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer.

[0050] Em uma outra modalidade, a invenção é dirigida a qualquer um dos métodos de tratamento do câncer tal como descrito acima, em que o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é RN888 e o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de preferência um tosilato do mesmo, em que o tratamento confere um efeito terapêutico tal como indicado por critérios de avaliação da

resposta do tumor que inclui, mas sem ficar a eles limitados, a taxa de resposta objetiva, a taxa de resposta completa, a sobrevivência livre da progressão, a duração da resposta, a duração da doença estável, a taxa de resposta objetiva imune relacionada, a taxa de resposta completa imune relacionada, a sobrevivência livre da progressão imune relacionada, a duração da resposta imune relacionada, ou a duração da doença estável imune relacionada. Em um aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o efeito terapêutico é indicado pela taxa de resposta objetiva ou pela taxa de resposta objetiva imune relacionada igual a ou maior do que cerca de 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% ou 60%. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o efeito terapêutico é indicado pela sobrevivência livre da progressão ou pela sobrevivência livre da progressão imune relacionada igual a ou maior do que cerca de 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, ou 2 anos. Em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o efeito terapêutico é indicado pela duração da resposta da duração da resposta imune relacionada igual a ou maior do que cerca de 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, ou 2 anos. Em outra em um outro aspecto desta modalidade e em combinação com quaisquer outros aspectos não inconsistentes, o tratamento também confere uma vantagem tal como indicado por menos ocorrência de toxicidade relacionada a fármaco ou eventos adversos imunes relacionados, ou menos ocorrência de toxicidade relacionada a fármaco ou eventos adversos imune relacionados iguais ou maiores do

que o grau 3, em comparação a outros tratamentos similares no estado da técnica.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0051] A presente invenção pode ser compreendida mais de imediato mediante referência à descrição detalhada a seguir das modalidades preferidas da invenção e aos exemplos incluídos no presente documento. Deve ser compreendido que a terminologia usada no presente documento é com a finalidade de descrever modalidades específicas somente e não se presta a nenhuma limitação. Também deve ser compreendido que, a menos que seja definido especificamente no presente documento, a terminologia usada no presente documento deve ser dado o seu significado tradicional tal como é conhecido na técnica relevante.

Técnicas e Definições Gerais

[0052] As técnicas e os procedimentos descritos ou mencionados no presente documento são geralmente bem compreendidos e normalmente empregados ao usar a metodologia convencional pelos elementos versados na técnica tais como, por exemplo, as metodologias extensamente utilizadas descritas em Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); a série Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed. (1987)); Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R.I. Freshney), ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell

and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P.Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); e Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

[0053] De modo que a invenção possa ser compreendida mais de imediato, determinados termos técnicos e científicos são definidos especificamente a seguir. A menos que esteja definido especificamente em outra parte neste documento, todos os outros termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o significado normalmente compreendido por um elemento normalmente versado no estado da técnica à qual pertence a presente invenção.

[0054] "Cerca de", quando usado para modificar um parâmetro numericamente definido (por exemplo, a dose de um inibidor de PARP ou de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, ou a extensão do tempo de tratamento com uma terapia de combinação descrita no presente documento) significa que o parâmetro pode variar tanto quanto 10% abaixo ou acima do valor numérico indicado para esse parâmetro. Por exemplo, uma dose de cerca de 5 mg/kg pode variar entre 4,5 mg/kg

e 5,5 mg/kg. "Cerca de", quando usado no começo de uma lista de parâmetros, presta-se a modificar cada parâmetro. Por exemplo, cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg significa cerca de 0,5 mg, cerca de 0,75 mg ou cerca de 1,0 mg. Do mesmo modo, cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, e 25% ou mais significa cerca de 5% ou mais, cerca de 10% ou mais, cerca de 15% ou mais, cerca de 20% ou mais e cerca de 25% ou mais.

[0055] "Administração" e "tratamento", enquanto se aplicam a um animal, um ser humano, um indivíduo experimental, uma célula, um tecido, um órgão, ou um fluido biológico, refere-se ao contato de um agente farmacêutico, terapêutico, de diagnóstico exógeno, ou uma composição para o animal, o ser humano, o indivíduo, a célula, o tecido, o órgão, ou o fluido biológico. O tratamento de uma célula engloba o contato de um reagente à célula, bem como o contato de um reagente a um fluido, onde o fluido fica em contato com a célula. "Administração" e "tratamento" também significam tratamentos in vitro e ex vivo, por exemplo, de uma célula, por um reagente, diagnóstico, composto de ligação, ou por uma outra célula. O termo "indivíduo" inclui qualquer organismo, de preferência um animal, com mais preferência um mamífero (por exemplo, um rato, um camundongo, um cão, um gato e um coelho) e com mais preferência um ser humano. "Tratamento", tal como usado em uma configuração clínica, se presta à obtenção de resultados clínicos benéficos ou desejados. Para as finalidades da presente invenção, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas sem ficar a eles limitados, um ou mais dos seguintes: redução da proliferação (ou destruição) de células neoplásticas ou cancerosas, inibição da metástase de células neoplásticas, encolhimento ou diminuição do tamanho do tumor, remissão de uma doença (por exemplo, câncer), diminuição dos sintomas resultantes de uma doença (por exemplo, câncer), aumento da qualidade de vida

daqueles que padecem de uma doença (por exemplo, câncer), diminuição da dose de outras medicações requeridas para o tratamento de uma doença (por exemplo, câncer), retardo da progressão de uma doença (por exemplo, câncer), cura de uma doença (por exemplo, câncer), e/ou prolongamento da sobrevivência dos pacientes que têm uma doença (por exemplo, câncer).

[0056] Um "anticorpo" é uma molécula de imunoglobulina com a capacidade de ligação específico a um alvo, tal como um carboidrato, um polinucleotídeo, um lipídio, um polipeptídeo, etc., através de pelo menos um sítio de reconhecimento de antígeno, localizado na região variável da molécula de imunoglobulina. Tal como usado no presente documento, o termo abrange não somente os anticorpos policlonais ou monoclonais intactos, mas também os seus fragmentos de ligação de antígeno (tais como Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), anticorpos de uma só cadeia (scFv) e de domínio (incluindo, por exemplo, anticorpos de tubarão e camelídeo), e as proteínas de fusão que compreendem um anticorpo, e qualquer outra configuração modificada da molécula de imunoglobulina que compreende um sítio de reconhecimento de antígeno. Um anticorpo inclui um anticorpo de qualquer classe, tal como IgG, IgA, ou IgM (ou uma subclasse destas), e o anticorpo não precisa ser de nenhuma classe particular. Dependendo da sequência de amino ácido do anticorpo da região constante de suas cadeias pesadas, imunoglobulinas podem ser atribuídas a classes diferentes. Há cinco classes principais de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, e várias destas ainda podem ser divididas em subclasses (isotipos), por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. As regiões constantes de cadeia pesada que correspondem a classes diferentes de imunoglobulinas são chamadas alfa, delta, épsilon, gama e mu, respectivamente. As estruturas de subunidades e as configurações tridimensionais de classes diferentes de imunoglobulinas são bem conhecidas.

[0057] O termo do "fragmento de ligação de antígeno" ou "porção de ligação de antígeno" de um anticorpo, tal como usado no presente documento, refere-se a um ou mais fragmentos de um anticorpo intacto que retém a capacidade de se ligar especificamente a um dado antígeno (por exemplo, PD-L1). As funções de ligação do antígeno de um anticorpo podem ser executadas por fragmentos de um anticorpo intacto. Os exemplos de fragmentos de ligação englobados dentro do termo "fragmento de ligação de antígeno" de um anticorpo incluem Fab; Fab'; F(ab')₂; um fragmento de Fd que consiste nos domínios VH e CH1; um fragmento de Fv que consiste nos domínios de VL e de VH de um único braço de um anticorpo; um fragmento de anticorpo de domínio único (dAb) (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989), e uma região de determinação de complementaridade isolada (CDR).

[0058] Um anticorpo, um conjugado de anticorpo, ou um polipeptídeo que "se liga de preferência" ou "se liga especificamente" (usados intercambiavelmente no presente documento) a um alvo (por exemplo, proteína PD-L1) é um termo bem compreendido no estado da técnica, e os métodos para a determinação de tal ligação específica ou preferencial também são bem conhecidos no estado da técnica. É afirmado que uma molécula exibe uma "ligação específica" ou "ligação preferencial" se ela reagir ou se associar mais normalmente, mais rapidamente, com maior duração e/ou com maior afinidade com uma célula ou uma substância particular do que faz com células ou substâncias alternativas. Um anticorpo "se liga especificamente" ou "se liga de preferência" a um alvo se ele se liga com maior afinidade, avides, mais de imediato e/ou com duração maior do que se liga a outras substâncias. Por exemplo, um anticorpo que se liga especificamente ou de preferência a um epítipo de PD-L1 é um anticorpo que se liga a esse epítipo com maior afinidade, avides, mais de imediato, e/ou com duração maior do que se liga a outros epítipos de PD-L1 ou epítipos

que não de PD-L1. Também deve ser compreendido que, com a leitura desta definição, por exemplo, um anticorpo (ou porção ou epítopo) que se liga especificamente ou de preferência a um primeiro alvo pode ou não se ligar especificamente ou de preferência a um segundo alvo. Dessa maneira, "ligação específica" ou "ligação preferencial" não requer necessariamente (embora possa incluir) uma ligação exclusiva. Geralmente, mas não necessariamente, a referência a ligação significa a ligação preferencial.

[0059] Uma "região variável" de um anticorpo refere-se à região variável da cadeia leve do anticorpo ou à região variável da cadeia pesada do anticorpo, sozinho ou em combinação. Tal como é sabido no estado da técnica, cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada e leve consiste em quatro regiões de estrutura (FR) conectadas por três regiões de determinação de complementaridade (CDRs) também conhecidas como regiões hipervariáveis. As CDRs em cada cadeia são mantidas juntas bastante próximas umas das outras pelas FRs e, com as CDRs da outra cadeia, contribuem para a formação do sítio de ligação do antígeno de anticorpos. Há pelo menos duas técnicas para determinar as CDRs: (1) uma abordagem baseada na variabilidade da sequência de espécies cruzadas (isto é, Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5ª ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)); e (2) uma abordagem baseada em estudos cristalográficos de complexos de antígeno-anticorpo (Al-lazikani et al., 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948). Tal como usado no presente documento, uma CDR pode se referir a CDRs definidas por qualquer uma das abordagens ou por uma combinação de ambas as abordagens.

[0060] Uma "CDR" de um domínio variável consiste nos resíduos de aminoácidos dentro da região variável que são identificados de acordo com as definições de Kabat, Chothia, a acumulação de Kabat e de Chothia, AbM, contato e/ou as definições conformacionais ou

qualquer método de determinação de CDR bem conhecido no estado da técnica. As CDRs de anticorpos podem ser identificadas como regiões hipervariáveis definidas originalmente por Kabat et al. Vide, por exemplo, Kabat et al., 1992, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C. As posições das CDRs também podem ser identificadas como estruturas de laços estruturais descritas originalmente por Chothia e outros. Vide, por exemplo, Chothia et al., *Nature* 342:877-883, 1989. Outras abordagens para a identificação de CDRs incluem a "definição de AbM," que é um acordo entre Kabat e Chothia e é derivada ao usar o software de modelagem de anticorpo AbM da Oxford Molecular (agora Accelrys®), ou a "definição de contato" de CDRs baseada em contatos de antígenos observados, indicada em MacCallum et al., *Mol. do J. Biol.*, 262:732-745, 1996. Em uma outra abordagem, indicada no presente documento como a "definição conformacional" de CDRs, as posições das CDRs podem ser identificadas como os resíduos que fazem contribuições entálpicas para a ligação de antígeno. Vide, por exemplo, Makabe et al., *Journal of Biological Chemistry*, 283:1156-1166, 2008. Ainda outras definições de limites de CDRs podem não seguir estritamente uma das abordagens acima, mas no entanto se sobrepõem com pelo menos uma porção das CDRs de Kabat, embora possam ser encurtadas ou alongadas à luz da predição ou das descobertas experimentais que os resíduos ou grupos de resíduos particulares ou até mesmo de CDRs integrais não causam impactos significativos na ligação de antígeno. Tal como usado no presente documento, uma CDR pode se referir a CDRs definidas por qualquer abordagem conhecida no estado da técnica, incluindo combinações de abordagens. Os métodos usados no presente documento podem utilizar CDRs definidas de acordo com qualquer uma dessas abordagens. Para qualquer dada modalidade que contém mais de uma CDR, as CDRs podem ser

definidas de acordo com qualquer definição de Kabat, Chothia, estendida, AbM, de contato, e/ou conformacional.

[0061] "Anticorpo isolado" e "fragmento de anticorpo isolado" referem-se ao status de purificação e em tal contexto significam que a molécula nomeada é substancialmente livre de outras moléculas biológicas tais como ácidos nucleicos, proteínas, lipídios, carboidratos ou um outro material tal como resíduo celular e meio de crescimento. Geralmente, o termo "isolado" não se presta a incidir uma ausência completa de tal material ou uma ausência de água, agentes tampão ou sais, a menos que estejam presentes em quantidades que interferem substancialmente no uso experimental ou terapêutico do composto de ligação tal como descrito no presente documento.

[0062] "Anticorpo monoclonal" ou "mAb" ou "Mab", tal como usado no presente documento, refere-se a uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, as moléculas de anticorpo que compreendem a população são idênticas na sequência de aminoácidos com exceção das possíveis mutações de ocorrência natural que podem estar presentes em quantidades menores. Por outro lado, os preparados de anticorpos convencionais (policlonais) incluem tipicamente uma multiplicidade de anticorpos diferentes que têm sequências de aminoácidos diferentes em seus domínios variáveis, em particular suas CDRs, que são frequentemente específicos para epítopos diferentes. O modificador "monoclonal" indica o caráter do anticorpo como sendo obtido a partir de uma população substancialmente homogênea de anticorpos, e não deve ser interpretado como requerendo a produção de anticorpo por nenhum método particular. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a serem usados de acordo com a presente invenção podem ser obtidos pelo método de hibridoma descrito primeiramente por Kohler et al. (1975) Nature 256: 495, ou podem ser obtidos por métodos de DNA recombinante (vide, por exemplo, a Patente U.S. Nº.

4.816.567). Os "anticorpos monoclonais" também podem ser isolados de bibliotecas de anticorpos de fagos ao usar as técnicas descritas em Clackson et al. (1991) *Nature* 352: 624-628 e Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597, por exemplo. Vide também Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731.

[0063] "Anticorpo quimérico" refere-se a um anticorpo em que uma porção da cadeia pesada e/ou leve é idêntica com ou homóloga às sequências correspondentes em um anticorpo derivado de uma espécie particular (por exemplo, ser humano) ou que pertence a uma classe ou uma subclasse particular de anticorpo, ao passo que o restante da cadeia é idêntico com ou homólogo às sequências correspondentes em um anticorpo derivado de uma outra espécie (por exemplo, camundongo) ou que pertence a uma outra classe ou subclasse de anticorpo, bem como fragmentos de tais anticorpos, contanto que exibam a atividade biológica desejada.

[0064] "Anticorpo humano" refere-se a um anticorpo que compreende sequências de proteínas de imunoglobulinas humanas apenas. Um anticorpo humano pode conter cadeias de carboidratos de murinos se for produzido em um camundongo, em uma célula de camundongo, ou em um hibridoma derivado de uma célula de camundongo. Similarmente, o "anticorpo de camundongo" ou o "anticorpo de rato" refere-se a um anticorpo que compreende apenas sequências de imunoglobulinas de camundongos ou ratos, respectivamente.

[0065] "Anticorpo humanizado" refere-se às formas de anticorpos que contêm sequências de anticorpos não humanos (por exemplo, de murinos), bem como de anticorpos humanos. Tais anticorpos contêm a sequência mínima derivada de imunoglobulina não humana. De modo geral, o anticorpo humanizado irá compreender substancialmente todos de pelo menos um, e tipicamente dois, domínios variáveis, em que todos

os ou substancialmente todos os laços hipervariáveis correspondem àqueles de uma imunoglobulina não humana e todas ou substancialmente todas as regiões FR são aqueles de uma sequência de imunoglobulina humana. O anticorpo humanizado também irá compreender opcionalmente pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina (Fc), tipicamente aquela de uma imunoglobulina humana. O prefixo "hum", "hu" ou "h" é adicionado às designações de clones de anticorpos quando necessário para distinguir anticorpos humanizados de anticorpos de roedores parentais. As formas humanizadas de anticorpos de roedores irão compreender geralmente as mesmas sequências de CDRs dos anticorpos de roedores parentais, embora determinadas substituições de aminoácidos possam ser incluídas para aumentar a afinidade, aumentar a estabilidade do anticorpo humanizado, ou por outras razões.

[0066] "Variantes modificadas de maneira conservadora" ou "substituição conservadora" refere-se às substituições de aminoácidos em uma proteína por outros aminoácidos que têm características similares (por exemplo, carga, tamanho de cadeia lateral, capacidade hidrofóbica/hidrofílica, conformação e rigidez da cadeia principal, etc.), de maneira tal que mudanças podem ser normalmente feitas sem alterar a atividade biológica ou uma outra propriedade desejada da proteína, tal como a afinidade de antígeno e/ou a especificidade. Os elementos versados nesta técnica reconhecem que, de modo general, as únicas substituições de aminoácidos em regiões não essenciais de um polipeptídeo não alteram substancialmente a atividade biológica (vide, por exemplo, Watson et al. (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4^a Ed.)). Além disso, as substituições de aminoácidos estrutural ou funcionalmente similares são menos prováveis de romper a atividade biológica. As substituições conservadoras exemplificadoras são indicadas na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. Substituições de Aminoácidos Conservadoras Exemplificadoras

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

[0067] O termo "antagonista de ligação de eixo de PD-1", tal como usado no presente documento, refere-se a uma molécula que inibe a interação de um parceiro de ligação de eixo de PD-1 com um ou mais de seus parceiros de ligação, de modo a remover a disfunção de células T resultante da sinalização no eixo de sinalização de PD-1, em um resultado é a restauração ou o realce da função das células T. Tal como usado no presente documento, um antagonista de ligação de eixo de PD-1 inclui um antagonista de ligação de PD-1, um antagonista de ligação de PD-L1 e um antagonista de ligação de PD-L2.

[0068] A Tabela 2 fornece a seguir uma lista de sequências de aminoácidos de antagonistas de ligações de eixo de PD-1 exemplificadoras para o uso no método de tratamento, nos medicamentos e nos usos da presente invenção. As CDRs são sublinhadas para mAb7 e mAb15. mAb7 também é conhecido como RN888 ou Pf-6801591. mAb7 (também conhecido como RN888) e mAb15 são divulgados na Publicação de Patente Internacional N°. WO2016/092419, cuja divulgação é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade.

Tabela 2

mAb7(também conhecido como RN888) ou mAb15 cadeia pesada de comprimento total	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVR QAPGQGLEWMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARLSTGTGFAYWGQGTLLV VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID N°: 1)
---	--

mAb7 ou mAb 15 cadeia pesada de comprimento total sem a lisina de C-terminal	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVR QAPGQGLEWMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARLSTGTFAYWGQGTLLV VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGL (SEQ ID N°: 2)
mAb7 cadeia leve de comprimento total	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFL TWYQQKPGQPPLLIYWTSYRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYYCQNDYFYPHTFGGGTKVEIKRGT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID N°: 3)
mAb7 região variável de cadeia leve	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVR QAPGQGLEWMGNIYPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARLSTGTFAYWGQGTLLV VSS (SEQ ID N°: 4)
mAb7 e mAb15 região variável de cadeia pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWINWVR QAPGQGLEWMGNIWPGSSLTNYNEKFKNRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLTGTFAYWGQGTLLV VSS (SEQ ID N°: 5)
mAb15 região variável de cadeia leve	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLWDSGNQKNFL TWYQQKPGQPPLLIYWTSYRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYYCQNDYFYPHTFGGGTKVEIK (SEQ ID N°: 6)

Nivolumab, MDX1106, cadeia pesada de comprimento total de WO2006/121 168	QVQLVESGGGWQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVR QAPGKGLEWVAVrWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SK NTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGGGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTY TCNVDHKPSNTKVDRVESYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSQEDPEVQFNWYYD GVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKA GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPEKNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID N°: 7)
Nivolumab, MDX1106, cadeia leve de comprimento total de WO2006/121168	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQP GQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELP EDFAVYYCQQSSNWPRTFGQG TKVEIRTVAAPSVFIFPP SDEQLSGTASVVCLLNNFYPREAVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDS DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVT SFNRGEC (SEQ ID N°: 8)
Pembrolizum ab, MK3475, cadeia pesada de comprimento total de WO2009114 335	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVR QAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID N°: 9)

Pembrolizumab, MK3475, cadeia leve de comprimento total de WO2009114335	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPG QAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQHSDRLPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID N°: 10)
AMP224, sem sequência de sinal de WO2010027827 e WO2011066342	LFTVTVPKELYIIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSP HRERATLLEEQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIYGVA WDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVSWP NVSVPANTSHSRTPEGLYQVTSVLRLKPPPGRNFSCVFWNTHVREL TLASIDLQSQMEPRTHPTWEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID N°: 11)
YW243.55.S70 região variável de cadeia pesada de WO2010077634	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGL EWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCARRHWPGGFDYWGGQGLTVTVSA (SEQ ID N°: 12)
YW243.55.S70 região variável de cadeia leve de WO2010077634	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYH PATFGGQGTKVEIKR (SEQ ID N°: 13)
avelumab região variável de cadeia pesada de WO13079174	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMWVRQAPGKGLE WVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARIKLGTVTTVDYWGG GTLVTVSS (SEQ ID N°: 14)
avelumab região variável de cadeia leve de WO13079174	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TSSSTRVFGTGTKVTVL (SEQ ID N°: 15)

[0069] O termo de "antagonista de ligação PD-1", tal como usado no presente documento, refere-se a uma molécula que diminui, bloqueia, inibe, substitui ou interfere na transdução de sinal resultante da interação de PD-1 com um ou mais de seus parceiros de ligação, tais como PD-L1, PD-L2. Em algumas modalidades, o antagonista de ligação de PD-1 é uma molécula que inibe a ligação de PD-1 a seus parceiros de ligação. Em um aspecto específico, o antagonista de ligação de PD-1 inibe a ligação de PD-1 a PD-L1 e/ou a PD-L2. Por exemplo, os antagonistas de ligação de PD-1 incluem anticorpos anti-PD-1, seus fragmentos de ligação de antígeno, imunoadesinas, proteínas de fusão, oligopeptídios e outras moléculas que diminuem, bloqueiam, inibem, substituem ou interferem na transdução de sinal resultante da interação de PD-1 com PD-L1 e/ou PD-L2. Em uma modalidade, um antagonista de ligação de PD-1 reduz o sinal coestimulador negativo mediado por ou através das proteínas de superfície da célula expressas na sinalização mediada por linfócitos T através de PD-1 de modo a tornar uma célula T disfuncional menos não disfuncional. Em algumas modalidades, o antagonista de ligação de PD-1 é um anticorpo anti-PD-1. Em um aspecto específico, um antagonista de ligação de PD-1 é o nivolumab. Em um outro aspecto específico, um antagonista de ligação de PD-1 é o pembrolizumab. Em um outro aspecto específico, um antagonista de ligação de PD-1 é o pidilizumab.

[0070] O termo de "antagonista de ligação PD-L1", tal como usado no presente documento, refere-se a uma molécula que diminui, bloqueia, inibe, substitui ou interfere na transdução de sinal resultante da interação de PD-L1 com um ou mais de seus parceiros de ligação, tais como PD-1, B7-1. Em algumas modalidades, um antagonista de ligação de PD-L1 é uma molécula que inibe a ligação de PD-L1 a seus parceiros de ligação. Em um aspecto específico, o antagonista de ligação de PD-L1 inibe a ligação de PD-L1 a PD-1 e/ou a B7-1. Em

algumas modalidades, os antagonistas de ligação de PD-L1 incluem os anticorpos anti-PD-L1, seus fragmentos de ligação de antígeno, imunoadesinas, proteínas de fusão, oligopeptídios e outras moléculas que diminuem, bloqueiam, inibem, substituem ou interferem na transdução de sinal resultante da interação de PD-L1 com um ou mais de seus parceiros de ligação, tais como PD-1, B7-1. Em uma modalidade, um antagonista de ligação de PD-L1 reduz o sinal coestimulador negativo mediado por ou através das proteínas de superfície das células expressas na sinalização mediada por linfócitos T através de PD-L1 de modo a tornar uma T-célula disfuncional menos não disfuncional. Em algumas modalidades, um antagonista de ligação de PD-L1 é um anticorpo anti-PD-L1. Em um aspecto específico, um anticorpo anti-PD-L1 é o avelumab. Em um outro aspecto específico, um anticorpo anti-PD-L1 é o atezolizumab. Em um outro aspecto específico, um anticorpo anti-PD-L1 é o durvalumab. Em um outro aspecto específico, um anticorpo anti-PD-L1 é BMS-936559 (MDX-1105).

[0071] Tal como usado no presente documento, um anticorpo de PD-L1 anti-humano refere-se a um anticorpo que se liga especificamente a PD-L1 humano maduro. Uma molécula de PD-L1 humano maduro consiste em 19 a 290 aminoácidos da seguinte sequência (SEQ ID N°: 16):
 MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQL
 DLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRRARLLKDQLSLG
 NAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILV
 VDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKL
 FNVSTSLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERT
 HLVLGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLE
 ET (SEQ ID N°: 16).

[0072] A Tabela 3 a seguir fornece as sequências do anticorpo anti-

PD-L1 avelumab para o uso no método de tratamento, nos medicamentos e nos usos da presente invenção. O Avelumab é divulgado como A09-246-2, na Publicação de Patente Internacional N°. WO2013/079174, cuja divulgação é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade.

Tabela 3. SEQUÊNCIAS DE ANTICORPO MONOCLONAL DE PD-L1 ANTI-HUMANO AVELUMAB

CDR1 de cadeia pesada (CDRH1)	SYIMM (SEQ ID N°:17)
CDR2 de cadeia pesada (CDRH2)	SIYPSGGITFY (SEQ ID N°:18)
CDR3 de cadeia pesada (CDRH3)	IKLGTVTTVDY (SEQ ID N°:19)
CDR1 de cadeia leve (CDRL1)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID N°:20)
CDR2 de cadeia leve (CDRL2)	DVSNRPS (SEQ ID N°:21)
CDR3 de cadeia leve (CDRL3)	SSYTSSSTRV (SEQ ID N°:22)
Região variável de cadeia pesada (VR)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLE WVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARIKLGTVTTVDYWGQGT LTVVSS (SEQ ID N°: 14)
VR de cadeia leve	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TSSSTRVFGTGKVTVL (SEQ ID N°: 15)
Cadeia pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLE WVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARIKLTVTTVDYWGQGT LTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID N°: 23)
Cadeia leve	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TSSSTRVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID N°: 24)

[0073] O termo "antagonistas de ligação de PD-L2", tal como usado no presente documento, refere-se a uma molécula que diminui, bloqueia, inibe, substitui ou interfere na transdução de sinal resultante da interação de PD-L2 com um ou mais de seus parceiros de ligação, tal como PD-1. Em algumas modalidades, um antagonista de ligação de PD-L2 é uma molécula que inibe a ligação de PL-L2 a seus parceiros de ligação. Em um aspecto específico, o antagonista de ligação de PD-L2 inibe a ligação de PD-L2 a PD-1. Em algumas modalidades, os antagonistas de PD-L2 incluem os anticorpos anti-PD-L2, seus fragmentos de ligação de antígeno, imunoadesinas, proteínas de fusão, oligopeptídios e outras moléculas que diminuem, bloqueiam, inibem, substituem ou interferem na transdução de sinal resultante da interação de PD-L2 com um ou mais de seus parceiros de ligação, tal como PD-1. Em uma modalidade, um antagonista de ligação de PD-L2 reduz o sinal coestimulador negativo mediado por ou através das proteínas de superfície da célula expressas na sinalização mediada por linfócitos T através de PD-L2 de modo a tornar uma célula T disfuncional menos não disfuncional. Em algumas modalidades, um antagonista de ligação de PD-L2 é uma imunoadesina de PD-L2.

[0074] Um "inibidor de PARP" ou um "PARPi" é uma molécula que inibe a função da poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase(PARP) para reparar as rupturas individuais de cordões (SSBs) do DNA. Em algumas modalidades, um inibidor de PARP é uma molécula pequena, a qual é um composto orgânico que tem um peso molecular menor do que 900 Daltons. Em algumas modalidades, o inibidor de PARP é um polipeptídio com peso molecular maior do que 900 Daltons. Em algumas modalidades, o inibidor de PARP é um anticorpo. Em algumas modalidades, o inibidor de PARP é selecionado do grupo que consiste em olaparib, niraparib, BGB-290, talazoparib, ou qualquer sal farmacêuticamente aceitável de olaparib, niraparib, BGB-

290 ou talazoparib do mesmo. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e de preferência um tosilato do mesmo. Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

[0075] "Defeito de resposta a danos no DNA positivo", ou "defeito a DDR positivo", tal como usado no presente documento, refere-se a uma condição quando um indivíduo ou o tecido do câncer no indivíduo é identificado como tendo alterações na linha de germes ou genéticas somáticas em pelo menos um dos genes de DDR, tal como determinado pela análise genética. Tal como usado no presente documento, os genes de DDR referem-se a qualquer um dos genes que foram incluídos na Tabela 3 do material suplementar em Pearl et al., Nature Review Cancer 15, 166-180 (2015), cuja divulgação é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade. Os genes de DDR exemplificadores incluem, sem limitação, aqueles tal como descrito a seguir na Tabela 4. Os genes de DDR preferidos incluem, sem limitação, BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC. A análise genética exemplificadora inclui, sem limitação, o arranjo em sequência de DNA, o ensaio de perfilação genética da Foundation One (Frampton et al, Nature Biotechnology, Vol 31, Nº.11, 1023-1030, 2013).

Tabela 4: Genes de DDR exemplificadores

Gene(s)	Descrição
MUTYH (MYH),	Reparo de excisão base (BER)
PARP1 (ADPRT), PARP2 (ADPRTL2), PARP3 (ADPRTL3)	Enzimas de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) que se ligam ao DNA
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2,	Reparo de excisão de incompatibilidade (MMR)
RPA1, ERCC2 (XPD), ERCC4 (XPF)	Reparo de excisão de nucleotídeo (NER)
RAD51, RAD51B, RAD51D, XRCC2, XRCC3, RAD52, RAD54L, BRCA1, RAD50, MRE11A, NBN (NBS1),	Recombinação homóloga
FANCA, FANCC, BRCA2 (FANCD1), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), FANCL, FANCM, PALB2 (FANCN), RAD51C (FANCO),	Anemia de Fanconi
NUDT1 (MTH1),	Modulação de aglomerados de nucleotídeos
POLD1, POLE,	DNA polimerases (subunidades catalíticas)
ATM	Genes defeituosos em doenças associadas com a sensibilidade a agentes nocivos ao DNA
ATR, CHEK1, CHEK2, TP53BP1 (53BP1)	Outros genes de resposta a danos ao DNA conservados

[0076] "Perda da contagem da heterozigosidade" ou "contagem da LOH", tal como usado no presente documento, refere-se à porcentagem de LOH genômica nos tecidos de tumor de um indivíduo. A porcentagem de LOH genômica, e o cálculo da mesma, são descritos em Swisher et al (The Lancet Oncology, 18(1):75-87, Janeiro de 2017), cuja divulgação é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade. A análise genética exemplificadora inclui, sem limitação, o arranjo em sequência de DNA, ensaio T5 baseado em NGS da Foundation Medicine.

[0077] "Contagem da deficiência de recombinação homóloga" ou

"contagem da HRD", tal como usado no presente documento, refere-se à soma numérica não ponderada da perda da heterozigosidade ("LOH"), ao desequilíbrio alélico telomérico ("TAI") e às transições de estado em larga escala ("LST") nos tecidos de tumor de um indivíduo. A contagem de HRD junto com a LOH e a contagem de LOH, e o cálculo das mesmas, são descritos em Timms et al, Breast Cancer Res 05 de dezembro de 2014; 16(6):475, Telli et al Clin Cancer Res; 22(15); 3764–73.2016, cujas divulgações são incorporadas no presente documento a título de referência em suas totalidades. A análise genética exemplificadora inclui, sem limitação, o arranjo em sequência de DNA, o ensaio HRD ou HRD Plus da Myriad (Mirza et al N Engl J Med 01 de dezembro de 2016; 375(22):2154-2164, 2016).

[0078] O termo "contagem da proporção de tumor" ou "TPS", tal como usado no presente documento, refere-se à porcentagem das células de tumor viáveis que mostram um tingimento da membrana parcial ou completo em um teste de imuno-histoquímica de uma amostra. A "contagem da proporção de tumor da expressão de PD-L1" usada no presente documento refere-se à porcentagem das células de tumor viáveis que exibem um tingimento da membrana parcial ou completo em um teste de imuno-histoquímica da expressão de PD-L1 de uma amostra. As amostras exemplificadoras incluem, sem limitação, uma amostra biológica, uma amostra de tecido, (FFPE) uma amostra de tecido de tumor humano embebida em parafina fixada com formalina (FFPE) e uma amostra de tecido de tumor humano embebida em parafina fixada com formalina. Os testes de imuno-histoquímica da expressão de PD-L1 exemplificadores incluem, sem limitação, o ensaio PD-L1 IHC 22C3 PharmDx (aprovado pela FDA, Daco), Ventana PD-L1 SP263, e os testes descritos no Pedido de Patente Internacional PCT/EP2017/073712.

[0079] Os termos "câncer", "canceroso", ou "maligno" referem-se a

ou descrevem a condição fisiológica nos mamíferos que é caracterizada tipicamente por crescimento não regulado de células. Os exemplos de câncer incluem, mas sem ficar a eles limitados, o carcinoma, o linfoma, a leucemia, o blastoma e o sarcoma. Uns exemplos mais particulares de tais cânceres incluem o carcinoma de célula escamosa, o mieloma, o câncer de pulmão de células pequenas, o câncer do pulmão de células não pequenas, o glioma, o linfoma de Hodgkin, o linfoma que não de Hodgkin, a leucemia mieloide aguda (AML), o mieloma múltiplo, o câncer gastrointestinal (trato), o câncer renal, o câncer do ovário, o câncer do fígado, a leucemia linfoblástica, a leucemia linfocítica, o câncer coloretal, o câncer endometrial, o câncer do rim, o câncer da próstata, o câncer da tireoide, o melanoma, o condrosarcoma, o neuroblastoma, o câncer do pâncreas, o glioblastoma multiforme, o câncer cervical, o câncer do cérebro, o câncer do estômago, o câncer da bexiga, o hepatoma, o câncer da mama, o carcinoma do cólon e o câncer da cabeça e da garganta. Um outro exemplo particular do câncer inclui o carcinoma de célula renal.

[0080] O termo "tratar", tal como usado no presente documento, a menos que esteja indicado de alguma outra maneira, significa inverter, aliviar, inibir o progresso de, ou impedir o distúrbio ou a condição a que tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição.

[0081] Um "paciente" a ser tratado de acordo com a presente invenção inclui qualquer animal de sangue quente, tal como, mas sem ficar a eles limitado, o ser humano, o macaco ou um outro primata de ordem inferior, o cavalo, o cão, o coelho, porquinho da Índia, ou o camundongo. Por exemplo, o paciente é humano. Os elementos versados na técnica médica podem identificar de imediato os pacientes individuais que foram afligidos com câncer do pulmão de células não pequenas e que estão com necessidade do tratamento.

[0082] Os termos "regime de tratamento", "protocolo de dosagem" e regime de dosagem são usados intercambiavelmente para se referir à dose e ao tempo de administração de cada agente terapêutico em uma combinação da invenção.

[0083] "Melhora" significa diminuir ou melhorar um ou mais sintomas em comparação à não administração de um tratamento. "Melhora" também inclui o encurtamento ou a redução na duração de um sintoma.

[0084] Tal como usado no presente documento, uma "dosagem eficaz" ou uma "quantidade eficaz" de fármaco, composto, ou composição farmacêutica é uma quantidade suficiente para obter qualquer um ou mais resultados benéficos ou desejados. Para o uso profilático, os resultados benéficos ou desejados incluem a eliminação ou redução do risco, a diminuição da gravidade, ou o retardamento do surgimento da doença, incluindo sintomas bioquímicos, histológicos e/ou comportamentais da doença, suas complicações e os fenótipos patológicos intermediários que se apresentam durante o desenvolvimento da doença. Para o uso terapêutico, os resultados benéficos ou desejados incluem resultados clínicos tais como a redução da incidência ou a melhora de um ou mais sintomas de várias doenças ou condições (tais como, por exemplo, o câncer), a diminuição da dose de outras medicações requeridas para tratar a doença, o realce do efeito de uma outra medicação, e/ou o retardamento da progressão da doença. Uma dosagem eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações. Para as finalidades da presente invenção, uma dosagem eficaz de fármaco, composto, ou composição farmacêutica é uma quantidade suficiente para realizar direta ou indiretamente o tratamento profilático ou terapêutico. Tal como deve ser compreendido no contexto clínico, uma dosagem eficaz de um fármaco, um composto, ou uma composição farmacêutica pode ou não ser obtida em conjunto

com um outro fármaco, composto, ou composição farmacêutica. Desse modo, uma "dosagem eficaz" pode ser considerada no contexto de administração de um ou mais agentes terapêuticos, e um único agente pode ser considerado como aplicado em uma quantidade eficaz se, em conjunto com um ou mais outros agentes, um resultado desejável puder ser ou for obtido.

[0085] "Tumor", tal como se aplica a um indivíduo diagnosticado com, ou suspeito de ter, um câncer, refere-se a um neoplasma maligno ou potencialmente maligno ou massa de tecido de qualquer tamanho, e inclui tumores primários e neoplasmas secundários. Um tumor sólido é um crescimento anormal ou uma massa de tecido que geralmente não contém cistos ou áreas líquidas. Os tipos diferentes de tumores sólidos são nomeados para o tipo de célula que forma as mesmas. Os exemplos de tumores sólidos são sarcomas, carcinomas e linfomas. As leucemias (cânceres do sangue) geralmente não formam tumores sólidos (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

[0086] "Carga do tumor", também indicada como "carga do tumor", refere-se à quantidade total de material do tumor distribuída por todo o corpo. A carga do tumor refere-se ao número total de células de câncer ou ao tamanho total do(s) tumor(es), por todo o corpo, incluindo nós de linfa e a medula óssea. A carga do tumor pode ser determinada por uma variedade de métodos conhecidos no estado da técnica tais como, por exemplo, ao medir as dimensões do(s) tumor(es) com a remoção do indivíduo, por exemplo, ao usar calibres, ou enquanto no corpo ao usar técnicas de obtenção de imagem, por exemplo, ultrassom, varredura dos ossos, tomografia computadorizada (CT) ou varreduras de imagens por ressonância magnética (MRI).

[0087] O termo "tamanho do tumor" refere-se ao tamanho total do tumor que pode ser medido como comprimento e largura de um tumor. O tamanho do tumor pode ser determinado por uma variedade de

métodos conhecidos no estado da técnica tais como, por exemplo, a medição das dimensões do(s) tumor(es) com a remoção do indivíduo, por exemplo, ao usar calibres, ou enquanto no corpo ao usar técnicas de obtenção de imagem, por exemplo, varredura dos ossos, ultrassom, varreduras de CT ou de MRI.

[0088] "Resposta individual" ou "resposta" pode ser avaliada ao usar qualquer ponto de extremidade que indica um benefício ao indivíduo, incluindo, sem limitação, (1) a inibição, até alguma extensão, da progressão da doença (por exemplo, a progressão do câncer), incluindo o retardamento ou a parada completa; (2) uma redução no tamanho do tumor; (3) a inibição (isto é, redução, retardamento, ou parada completa) da infiltração de célula de câncer em órgãos periféricos adjacentes e/ou tecidos; (4) a inibição (isto é, redução, retardamento, ou parada completa) da metástase; (5) o alívio, até alguma extensão, de um ou mais sintomas associado com a doença ou o distúrbio (por exemplo, câncer); (6) o aumento ou a ampliação da extensão da sobrevivência, incluindo a sobrevivência total e a sobrevivência livre de progressão; e/ou (7) a mortalidade diminuída em um determinado ponto no tempo depois do tratamento.

[0089] Uma "resposta eficaz" de um paciente ou a "responsividade" de um paciente ao tratamento com um medicamento e um termo similar refere-se ao benefício clínico ou terapêutico concedido a um paciente com risco de, ou padecendo, de uma doença ou um distúrbio, tal como o câncer. Em uma modalidade, tal benefício inclui qualquer um ou mais de: ampliação da sobrevivência (incluindo a sobrevivência total e/ou a sobrevivência livre de progressão); que resulta em uma resposta objetiva (incluindo uma resposta completa ou uma resposta parcial); ou melhora dos sinais ou sintomas do câncer.

[0090] Uma "resposta objetiva" refere-se a uma resposta mensurável, incluindo a resposta completa (CR) ou a resposta parcial

(PR). Em algumas modalidades, "a taxa de resposta objetiva (ORR)" refere-se à soma da taxa da resposta completa (CR) e da taxa da resposta parcial (PR).

[0091] "Resposta completa" ou "RC", tal como usado no presente documento, refere-se ao desaparecimento de todos os sinais do câncer (por exemplo, o desaparecimento de todas as lesões alvo) em resposta ao tratamento. Isto não significa sempre que o câncer foi curado.

[0092] Tal como usado no presente documento, "resposta parcial" ou "PR" refere-se a uma diminuição no tamanho de um ou mais tumores ou lesões, ou na extensão do câncer no corpo, em resposta ao tratamento. Por exemplo, em algumas modalidades, PR refere-se a pelo menos uma diminuição de 30% na soma dos diâmetros mais longos (SLD) de lesões alvo, tomando como referência a linha basal SLD.

[0093] "Resposta sustentada" refere-se ao efeito sustentado na redução do crescimento do tumor após a cessação de um tratamento. Por exemplo, o tamanho do tumor pode ser do mesmo tamanho ou menor em comparação ao tamanho no começo da fase de administração do medicamento. Em algumas modalidades, a resposta sustentada tem uma duração pelo menos a mesma que a duração do tratamento, pelo menos 1,5x, 2x, 2.5x, ou 3x a extensão da duração do tratamento, ou mais tempo.

[0094] Tal como usado no presente documento, "sobrevivência livre de progressão" (PFS) refere-se ao comprimento de tempo durante e depois do tratamento durante o qual a doença que está sendo tratada (por exemplo, câncer) não fica pior. A sobrevivência livre de progressão pode incluir a quantidade de tempo em que os pacientes experimentaram uma resposta completa ou uma resposta parcial, assim como a quantidade de tempo em que os pacientes experimentaram a doença estável.

[0095] Em algumas modalidades, o efeito anticâncer do método de

tratamento do câncer, incluindo a "resposta objetiva", a "resposta completa", a "resposta parcial", a "doença progressiva", a "doença estável", a "sobrevivência livre de progressão", a "duração da resposta", tal como usado no presente documento, é tal como definido e avaliado pelos pesquisadores usando RECIST v1.1 (Eisenhauer et al, Eur J of Cancer 2009; 45(2):228-47) nos pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos com a exceção de CRPC metastático, e RECIST v1.1 e PCWG3 (Scher et al, J Clin Oncol 20 de abril de 2016; 34(12):1402-18) em pacientes com CRPC metastático. As divulgações de Eisenhauer et al, Eur J of Cancer 2009; 45(2):228-47 e Scher et al, J Clin Oncol 20 de abril de 2016; 34(12):1402-18 são incorporadas no presente documento a título de referência em suas totalidades. Uma documentação exemplificadora requerida para a determinação da progressão radiográfica de CRPC é mostrada na Tabela 5 a seguir.

Tabela 5. Critérios para a evidência de Progressão Radiográfica

Progressão detectada	Critérios para a Progressão	Critérios para a Confirmar a Progressão	Critérios para a Documentar a Progressão da Doença na Varredura Confirmatória
Semana 8	Lesões no osso: 2 ou mais novas lesões em comparação à varredura do osso em tela por PCWG3	Tempo: Pelo menos 6 semanas após a progressão identificada ou na semana na semana 16	2 ou mais novas lesões na varredura do osso varredura em comparação à varredura na semana 8
	Lesões de tecido mole: Doença progressiva em CT ou MRI por RECIST v1.1	Nenhuma varredura confirmatória requerida para a progressão de doença de tecido mole	Nenhuma varredura confirmatória requerida para a progressão de doença de tecido mole
Semana 16 ou após	Lesões no osso: 2 ou mais novas lesões na varredura do osso em comparação à	Tempo: Pelo menos 6 semanas após a progressão identificada ou no	Persistente ou aumento no número de lesões na varredura do osso em comparação com a

	varredura do osso na semana 8	próximo ponto no tempo de formação de imagem ^b	varredura anterior
	Lesões de tecido mole: Doença progressiva em CT ou MRI por RECIST v1.1	Nenhuma varredura confirmatória requerida para a progressão de doença de tecido mole	Nenhuma varredura confirmatória requerida para a progressão de doença de tecido mole

[0096] Em algumas modalidades, o efeito anticâncer do tratamento, incluindo a "resposta objetiva imune relacionada" (irOR), a "resposta completa imune relacionada" (irCR), a "resposta parcial imune relacionada" (irPR), a "doença progressiva imune relacionada" (irPD), a "doença estável imune relacionada" (irSD), a "sobrevivência livre da progressão imune relacionada" (irPFS), a "duração da resposta imune relacionada" (irDR), tal como usado no presente documento, é tal como definido e avaliado por critérios de resposta imune relacionada (irRECIST, Nishino et. al. J Immunother Cancer 2014; 2:17) para pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos com a exceção dos pacientes com CRPC metastático. A divulgação de Nishino et. al. J Immunother Cancer 2014; 2:17 é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0097] Tal como usado no presente documento, "sobrevivência total" (OS) refere-se à porcentagem dos indivíduos em um grupo que irão provavelmente estar vivos após uma duração de tempo particular.

[0098] "Ampliação da sobrevivência" significa o aumento da sobrevivência total ou livre de progressão em um paciente tratado em relação a um paciente não tratado (isto é, em relação a um paciente não tratado com o medicamento).

[0099] Tal como usado no presente documento, "toxicidade relacionado a fármaco", "reações relacionadas à infusão" e "eventos adversos imune relacionados" ("irAE"), e a gravidade ou graus dos mesmos são tal como exemplificado e definido em Common

Termonology Criteria for Adverse Effects v 4.0 do National Cancer Institute (NCI CTCAE v 4.0).

[0100] Tal como usado no presente documento, "em combinação com" ou "em conjunto com" refere-se a uma administração de uma modalidade de tratamento além de uma outra modalidade de tratamento. Dessa maneira, "em combinação com" ou "em conjunto com" refere-se a uma administração de uma modalidade de tratamento antes, durante ou depois da administração da outra modalidade de tratamento ao indivíduo.

[0101] Uma "quantidade de baixa dose", tal como usado no presente documento, refere-se a uma quantidade ou uma dose de uma substância, de um agente, de um composto, ou de uma composição, que é menor do que a quantidade ou a dose usada tipicamente em uma configuração clínica.

[0102] O termo "avançado", como usado no presente documento, tal como relacionado aos tumores sólidos, inclui a doença localmente avançada (não metastática) e a doença metastática. Os tumores sólidos localmente avançados, que podem ou não ser tratados com a intenção curativa, e a doença metastática, que não pode ser tratada com a intenção curativa, são incluídos dentro do âmbito de "tumores sólidos avançados", tal como usado na presente invenção. Os elementos versados na técnica poder reconhecer e diagnosticar tumores sólidos avançados em um paciente.

[0103] A "duração da resposta" para as finalidades da presente invenção significa o tempo da documentação da inibição do crescimento do modelo do tumor devido ao tratamento do fármaco por ocasião da aquisição de uma taxa de crescimento restaurada similar à taxa de crescimento pré-tratamento.

[0104] O termo "aditivo" é usado para significar individualmente que o resultado da combinação de dois compostos, componentes ou

agentes visados é não maior do que a soma de cada composto, componente ou agente visado. O termo "aditivo" significa que não há nenhuma melhora na condição ou no distúrbio da doença que está sendo tratada sobre o uso de cada composto, componente ou agente visado individualmente.

[0105] Os termos "sinergia" ou "sinérgico" são usados para significar que o resultado da combinação de dois compostos, componentes ou agentes visados é maior do que a soma de cada agente em conjunto. Os termos "sinergia" ou "sinérgico" significam que há uma melhora na condição ou no distúrbio da doença que está sendo tratada, sobre o uso de cada composto, componente ou agente visado individualmente. Essa melhora na condição ou no distúrbio da doença que está sendo tratada é "um efeito sinérgico". Uma "quantidade sinérgica" é uma quantidade da combinação dos dois compostos, componentes ou agentes visados que resulta em um efeito sinérgico, tal como "sinérgico" é definido no presente documento. Na determinação de uma interação sinérgica entre um ou dois componentes, a faixa ideal para o efeito e as faixas de doses absolutas de cada componente para o efeito podem ser definitivamente medidas pela administração dos componentes em diferentes faixas de razão peso/peso (peso por peso) aos pacientes com necessidade do tratamento. No entanto, a observação da sinergia em modelos in vitro ou em modelos in vivo pode ser preditiva do efeito nos seres humanos e outras espécies, e os modelos in vitro ou em modelos in vivo existem, tal como descrito no presente documento, para medir um efeito sinérgico e os resultados de tais estudos também podem ser usados para predizer as faixas da razão entre a dose eficaz e a concentração de plasma e as doses absolutas e as concentrações de plasma requeridas nos seres humanos e em outras espécies pela aplicação de métodos farmacocinéticos/farmacodinâmicos.

[0106] Um "agente quimioterapêutico" é um composto químico útil no tratamento do câncer. Os exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem agentes de alquilação tais como o tiotepa e ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquila tais como busulfan, improsulfan, e piposulfan; aziridinas tais como benzodopa, carboquone, meturedopa e uredopa; etileno iminas e metilamelaminas incluindo a altretamina, a trietilen melamina, a trietilen fosforamida, a trietilen tiofosforamida e a trimetilol melamina; acetogeninas (especialmente a bulatacina e a bulatacinona); delta-9-tetraidrocanabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachona; lapachol; colchicinas; ácido betulínico; uma camptotecina (incluindo o análogo sintético tropotecan (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecan, CAMPTOSAR®), acetil camptotecina, escopolectina e 9-aminocamptotecina); briostatina; pemetrexed; calistatina; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; teniposide; criptoficinas (particularmente a criptoficina 1 e a criptoficina 8); dolastatin; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1 - TM1); eleuterobina; pancratistatina; TLK-286; CDP323, um inibidor oral de alfa-4 integrina; uma sarcodictina; espongistatina; mostardas de nitrogênio tais como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridreto de óxido de mecloretamina, melfalan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracil; nitrosureias tais como a carmustina, a clorozotocina, a fotemustina, a lomustina, a nimustina e a ranimnustina; antibióticos tais como os antibióticos de enediina (por exemplo, calicheamicina, especialmente a calicheamicina gama II e a calicheamicina ômega I (vide, por exemplo, Nicolaou et al, Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183- 186 (1994))); a dinemicina, incluindo a dinemicina A; uma esperamicina; bem como o cromóforo de neocarzinostatina e cromóforos antibióticos de enedina e cromoproteína

relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluindo ADRIAMYCIN[®], morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina, injeção de lipossoma de doxorubicin HC1 (DOXIL[®]) e desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicinas tais como a mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabólitos tais como metotrexate, gemcitabine (GEMZAR[®]), tegafur (UFTORAL[®]), capecitabine (XELODA[®]), uma epotilona e 5-fluorouracil (5-fu); análogos de ácido fólico tais como denopterina, metotrexate, pteropterina, trimetrexate; análogos de purina tais como a fludarabina, a 6-mercaptopurina, a tiampurina, a tioguanina; análogos de pirimidina tais como a ancitabina, a azacitidina, a 6-azauridina, carmofur, a citarabina, a dideoxiuridina, a doxifluridina, a enocitabina, a floxuridina e imatinib (um derivado de 2-fenilaminopirimidina), bem como outros inibidores de c; anti-adrenais tais como a aminoglutetimida, mitotane, trilostane; renovador de ácido fólico tal como o ácido frolínico; aceglatone; aldofosfamida glicosídeo; ácido aminolevulínico; eniluracil; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxate; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinium; etoglucid; nitrato de gálio; hidróxi ureia; lentinan; lonidainina; maitansinoides tais como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; 2-etil hidrazida; procarbazona; Complexo de polissacarídeo de PSK[®] (produtos naturais de JHS, Eugene, OR); razoxane; rizoxin; sizofiran; espirogermanium; ácido tenuazônico;

triaziquona; 2,2',2''-triclóro trietil amina; trichotecenos (especialmente a toxina de T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretan; vindesina (ELDIS1NE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinoside ("Ara-C"); tiotepa; taxoides, por exemplo, paclitaxel (TAXOL®), formulação de nanopartícula projetada com albumina de paclitaxel (ABRAXANE™), e doxetaxel (TAXOTERE®); cloranbucil; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexate; análogos de platina tais como a cisplatina e a carboplatina; vinblastina (VELBAN®); platina; etoposide (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatina; leucovovina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; edatrexate; daunomicina; aminopterina; ibandronate; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometil ornitina (DMFO); retinoides tais como o ácido retinóico; sais, ácidos ou derivados farmacologicamente aceitáveis de qualquer um daqueles acima; bem como as combinações de dois ou mais daqueles acima tais como CHOP, uma abreviatura para uma terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona, e FOLFOX, uma abreviatura para um regime de tratamento com oxaliplatina (ELOXATIN™) combinado com 5-FU e leucovovina.

[0107] Os exemplos adicionais de agentes quimioterapêuticos incluem os agentes anti-hormonais que agem para regular, reduzir, bloquear ou inibir os efeitos dos hormônios que podem promover o crescimento do câncer, e estão frequentemente na forma de tratamento sistêmica, ou do corpo todo. Eles próprios podem ser hormônios. Os exemplos incluem anti-estrógenos e moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERMs), incluindo, por exemplo, o tamoxifeno (incluindo NOLVADEX® tamoxifen), o raloxifeno (EVISTA®), o droloxifeno, o 4-hidróxi tamoxifeno, o trioxifeno, o ceoxifeno, LY 1 1 7018, a onapristona e o toremifeno (FARESTON®); anti-progesteronas; reguladores descendentes de receptor de estrógeno (ERDs);

antagonistas de receptor de estrógeno tais como fulvestrant (FASLODEX®); agentes que funcionam para suprimir ou fechar os ovários, por exemplo, agonista de hormônio liberador de hormônio de leutinização (LHRFI) tais como o acetato de leuprolide (LUPRON® e ELIGARD®), o acetato de goserelina, o acetato de buserelina e tripterelina; anti-andrógenos tais como a fiutamida, a nilutamida e a bicalutamida; e inibidores de aromatase que inibem a enzima aromatase, que regula a produção do estrógeno nas glândulas adrenais, tais como, por exemplo, 4(5)-imidazóis, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGASE®), exemestane (AROMASIN®), formestanie, fadrozol, vorozol (RJVISOR®), letrozol (FEMARA®) e anastrozol (ARIMIDEX®). Além disso, tal definição de agentes quimioterapêuticos inclui bisfosfonatos tais como o clodronato (por exemplo, BONEFOS® ou OSTAC®), o etidronato (DIDROCAL®), NE-58095, ácido zoledrônico/zoledronato (ZOMETA®), alendronato (FOSAMAX®), pamidronato (AREDIA®), tiludronato (SKELID®), ou risedronato (ACTONEL®); bem como a troxacitabina (um análogo de 1,3-dioxolano nucleoside citosina); oligonucleotídeos anti-sentido, em particular aqueles que inibem a expressão dos genes nas vias de sinalização implicadas na proliferação de células aberrantes, tais como, por exemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras, e o receptor de fator de crescimento epidermal (EGF-R); vacinas tais como a vacina de THERATOPE® e a vacina de terapia de genes, por exemplo, a vacina de ALLOVECTIN®, a vacina de LEUVECTIN® e a vacina de VAXID®; inibidor de topoisomerase 1 (por exemplo, LURTOTECAN®); um anti-estrógeno tal como fulvestrant; um inibidor de Kit tal como imatinib ou EXEL-0862 (um inibidor de tirosina cinase); um inibidor de EGFR tal como erlotinib ou cetuximab; um inibidor anti-VEGF tal como bevacizumab; arinotecan; rmRH (por exemplo, ABARELIX®); lapatinib e ditosilato de lapatinib (um inibidor de molécula pequena de tirosina cinase dual ErbB-2 e EGFR

também conhecido como GW572016); 17AAG (derivado de geldanamicina que é um veneno da proteína de choque térmico (Hsp 90), e sais, ácidos ou derivados farmacêuticamente aceitáveis de qualquer um daqueles acima.

[0108] Uma "quimioterapia", tal como usado no presente documento, refere-se a um agente quimioterapêutico, tal como definido acima, ou a uma combinação de dois, três ou quatro agentes quimioterapêuticos, para o tratamento do câncer. Quando uma quimioterapia consiste em mais de um agente quimioterapêutico, os agentes quimioterapêuticos podem ser administrados ao paciente no mesmo dia ou em dias diferentes no mesmo ciclo de tratamento.

[0109] Uma "quimioterapia à base de platina", tal como usado no presente documento, refere-se a uma quimioterapia em que pelo menos um agente quimioterapêutico é um complexo de coordenação da platina. A quimioterapia à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, a cisplatina, a carboplatina, a oxaliplatina, a nedaplatina, a gemcitabina em combinação com a cisplatina, e a carboplatina em combinação com pemetremed.

[0110] Uma "dupla à base de platina", tal como usado no presente documento, refere-se a uma quimioterapia que compreendem dois e não mais do que dois agentes quimioterapêuticos e em que pelo menos um agente quimioterapêutico é um complexo de coordenação da platina. A dupla à base de platina exemplificadora inclui, sem limitação, a gemcitabina em combinação com a cisplatina, e a carboplatina em combinação com pemetrexed.

[0111] Tal como usado no presente documento, o termo "terapia anticâncer sistêmica" refere-se à administração sistêmica do(s) agente(s) farmacêutico(s) aprovado(s) pelos órgãos reguladores de quaisquer países no mundo, ou em experimentações clínicas humanas realizadas sob o controle dos órgãos reguladores de quaisquer países

no mundo, com a intenção geral de mudar o resultado do câncer. A terapia anticâncer sistêmica inclui, mas sem ficar a elas limitada, a quimioterapia, a terapia hormonal, a terapia anticâncer visada, vacinas de câncer, vacinas oncolíticas e a terapia de células T adotiva.

[0112] Tal como usado no presente documento, tal como descrevendo a quantidade de carboplatina administrada ao paciente, os termos "dose de AUC 3 calculada", "dose de AUC 4 calculada", "dose de AUC 5 calculada", "dose de AUC 6 calculada", etc., referem-se à quantidade de carboplatina calculada de acordo com a equação de Calvert baseada na área visada sob a curva (AUC) que é de 3, 4, 5 e 6 mg.min/ml, respectivamente, e a taxa de filtração glomerular (GFR, ml/min) do paciente: dose de carboplatina (mg) = AUC alvo (mg.min/ml) x (GFR + 25), tal como descrito no National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN) Chemotherapy Order Templates Appendix B, tal como atualizado em fevereiro de 2018.

[0113] Tal como usado no presente documento, o termo "citocina" refere-se de maneira genérica às proteínas liberadas por uma população de células que agem em uma outra célula como mediadores intercelulares ou têm um efeito autócrino nas células que produzem as proteínas. Os exemplos de tais citocinas incluem linfocina, monocinas; interleucinas ("ILs") tais como IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A-F, IL-18 a IL-29 (tal como IL-23), IL-31, incluindo PROLEUKIN[®] rIL-2; um fator de necrose de tumor tal como TNF- α ou TNF- β , TGF- β -1; e outros fatores de polipeptídios e incluindo o fator inibidor de leucemia ("LIF"), o fator neurotrófico ciliar ("CNTF"), a citocina do tipo CNTF ("CLC"), a cardiotrofina ("CT"), e o ligando de kit ("L").

[0114] Tal como usado no presente documento, o termo "quimiocina" refere-se aos fatores solúveis (por exemplo, citocinas) que têm a capacidade de induzir seletivamente a quimiotaxia e a ativação

de leucócitos. Eles também ativam processos de angiogênese, inflamação, cura de ferida e tumorigênese. As quimiocinas exemplificadoras incluem IL-8, um homólogo humano de quimioatraidor de queratinócito (KC) de murino.

[0115] A expressão "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou a composição deve ser compatível química e/ou toxicologicamente, com os outros ingredientes que compreendem uma formulação, e/ou o mamífero que está sendo tratado com a mesma.

[0116] Algumas modalidades referem-se aos sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a uma formulação de um composto que não causa uma irritação significativa em um organismo ao qual é administrado e não anula a atividade e as propriedades biológicas do composto. Em determinados casos, os sais farmaceuticamente aceitáveis são obtidos mediante a reação de um composto descrito no presente documento com ácidos tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido nítrico, o ácido fosfórico, o ácido metano sulfônico, o ácido etano sulfônico, o ácido p-tolueno sulfônico, o ácido salicílico, e outros ainda. Em alguns exemplos, os sais farmaceuticamente aceitáveis são obtidos mediante a reação de um composto que tem o grupo ácido descrito no presente documento com uma base para formar um sal tal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou de potássio, um sal de metal alcalino terroso, tal como um sal de cálcio ou de magnésio, um sal de bases orgânicas tais como a diciclohexilamina, a N-metil-D-glucamina, a tris(hidroximetil)metilamina, e os sais com aminoácidos tais como a arginina, a lisina, e outros ainda, ou por outros métodos determinados previamente.

[0117] Hemisais de ácidos e bases também podem ser formados, por exemplo, os sais de hemissulfato e de hemicálcio.

[0118] Para uma revisão dos sais apropriados, vide o Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, de Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Os métodos para a produção de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento são conhecidos de um elemento versado no estado da técnica.

[0119] O termo "solvato" é usado no presente documento para descrever um complexo molecular que compreende um composto descrito no presente documento e uma ou mais moléculas de solventes farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, água e etanol.

[0120] Os compostos descritos no presente documento também podem existir nas formas não solvatada e solvatada. Por conseguinte, algumas modalidades referem-se aos hidratos e aos solvatos dos compostos descritos no presente documento.

[0121] Os compostos descritos no presente documento que contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Onde um composto descrito no presente documento contém um grupo alquenila ou alquenileno, os isômeros geométricos cis/trans (ou Z/E) são possíveis. Onde os isômeros estruturais são interconversíveis através de uma barreira de baixa energia, o isomerismo tautomérico ('tautomerismo') pode ocorrer. Isto pode assumir a forma de tautomerismo de prótons nos compostos descritos no presente documento que contêm, por exemplo, um grupo imino, ceto ou oxime, ou o chamado tautomerismo de valência nos compostos que contêm uma porção aromática. Um único composto pode exibir mais de um tipo de isomerismo.

[0122] Os compostos das modalidades descritas no presente documento incluem todos os estereoisômeros (por exemplo, os isômeros cis e trans) e todos os isômeros ópticos dos compostos descritos no presente documento (por exemplo, os enetiômeros R e S),

bem como as misturas racêmicas, diastereoméricas e outras misturas de tais isômeros. Embora todos os estereoisômeros estejam englobados dentro do âmbito das presentes reivindicações, o elemento versado na técnica irá reconhecer que estereoisômeros particulares podem ser preferidos.

[0123] Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento podem existir em várias formas tautoméricas, incluindo a forma de enol e imina, e a forma de ceto e enamina e os isômeros geométricos e as suas misturas. Todas tais formas tautoméricas são incluídas dentro do âmbito das presentes modalidades. Os tautômeros existe como misturas de um conjunto tautomérico na solução. Na forma sólida, geralmente predomina um tautômero. Muito embora um tautômero possa ser descrito, as presentes modalidades incluem todos os tautômeros dos presentes compostos.

[0124] São incluídos dentro do âmbito das presentes modalidades todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos descritos no presente documento, incluindo os compostos que exibem mais de um tipo de isomerismo, e as misturas de um ou mais destes. Também são incluídos os sais de adição de ácido ou de base em que o contra íon é opticamente ativo, por exemplo, d-lactato ou l-lisina, ou racêmico, por exemplo, dl-tartrato ou dl-arginina.

[0125] As presentes modalidades também incluem atropisômeros dos compostos descritos no presente documento. Os atropisômeros referem-se aos compostos que podem ser separados em isômeros rotacionalmente restritos.

[0126] Os isômeros cis/trans podem ser separados pelas técnicas convencionais bem conhecidas dos elementos versados na técnica, por exemplo, por cromatografia e por cristalização fracionária.

[0127] As técnicas convencionais para a preparação/isolamento de

enantiômeros individuais incluem a síntese quiral de um precursor opticamente puro apropriado ou resolução do racemato (ou do racemato de um sal ou derivado) ao usar, por exemplo, a cromatografia líquida a alta pressão quiral (HPLC).

[0128] Alternativamente, o racemato (ou um precursor racêmico) pode ser reagido com um composto opticamente ativo apropriado, por exemplo, um álcool, ou no caso em que um composto descrito no presente documento contém uma porção ácida ou básica, uma base ou um ácido tal como a 1-feniletilamina ou o ácido tartárico. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada através de cromatografia e/ou pela cristalização fracionária e um ou ambos os diastereoisômeros convertidos no(s) enantiômero(s) puro(s) correspondente(s) por meios bem conhecidos de um elemento versado na técnica.

[0129] A menos que esteja definido de alguma outra maneira, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que é normalmente compreendido por um elemento normalmente versado no estado da técnica à qual pertence a presente invenção. No caso de um conflito, o presente relatório descritivo, incluindo as definições, irá prevalecer. Por todo este relatório descritivo e nas reivindicações, a palavra "compreendem" ou variações tais como "compreende" ou "que compreende" deve ser compreendida como implicando a inclusão de um número inteiro ou de um grupo de números inteiros, mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou grupo de números inteiros. A menos que seja requerido de alguma outra maneira pelo contexto, os termos no singular irão incluir pluralidades, e os termos no plural irão incluir o singular. Tal como usado no presente documento, a forma singular "um", "uma" e "o/a" inclui referências no plural a menos que esteja indicado de alguma outra maneira. Por exemplo, "um" excipiente inclui um ou mais excipientes. Deve ser compreendido que os aspectos e as variações da invenção descrita no

presente documento incluem "que consiste" e/ou "que consiste essencialmente" em aspectos e variações.

[0130] Os métodos e os materiais exemplificadores são descritos no presente documento, embora os métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos no presente documento também possam ser usados na prática ou nos testes da invenção. Os materiais, os métodos e os exemplos são apenas ilustrativos não se prestam como limitadores.

Métodos, Usos e Medicamentos

[0131] De acordo com a presente invenção, uma quantidade de um primeiro composto ou componente, por exemplo, um inibidor de PARP, é combinada com uma quantidade de um segundo composto ou componente, por exemplo, um antagonista de ligação de eixo de PD-1, e as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer do pulmão de células não pequenas. As quantidades, que são eficazes em conjunto, irão aliviar até alguma extensão um ou mais dos sintomas do distúrbio que está sendo tratado. Em referência ao tratamento do câncer, uma quantidade eficaz refere-se à quantidade que tem o efeito de (1) reduzir o tamanho do tumor, (2) inibir (isto é, retardar até alguma extensão, e de preferência parar) a emergência da metástase do tumor, (3) inibir até alguma extensão (isto é, retardar até alguma extensão, e de preferência parar) o crescimento do tumor ou a invasividade do tumor, e/ou (4) aliviar até alguma extensão (ou, de preferência, eliminar) um ou mais sinais ou sintomas associados com o câncer. A eficácia terapêutica ou farmacológica das doses e dos regimes de administração também pode ser caracterizada como a capacidade de induzir, realçar, manter ou prolongar o controle da doença e/ou a sobrevivência total nos pacientes com esses tumores específicos, a qual pode ser medida como o prolongamento do tempo antes da progressão da doença.

[0132] Em uma modalidade, a invenção está relacionada a um

método para o tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP em combinação com uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, que é eficaz no tratamento do câncer. Em uma modalidade adicional, a invenção está relacionada a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que as quantidades em conjunto são eficazes contra o câncer. Em uma outra modalidade, a invenção está relacionada à combinação de um inibidor de PARP e de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, para o uso no tratamento do câncer. Em uma outra modalidade, a invenção está relacionada a um método para o tratamento do câncer, o qual compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que as quantidades propiciam em conjunto os efeitos sinérgicos no tratamento do câncer. Em uma outra modalidade, a invenção está relacionada a uma combinação de um inibidor de PARP e um antagonista de ligação de eixo de PD-1 para o tratamento do câncer, em que a combinação é sinérgica. Em uma modalidade, o método ou o uso da invenção estão relacionados a uma combinação sinérgica de agentes terapêuticos visados, especificamente um inibidor de PARP e um antagonista de ligação de eixo de PD-1. Em um aspecto de todas as modalidades deste parágrafo, o inibidor de PARP é o talazoparib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e de preferência um sal de tosilato do mesmo, e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é o avelumab.

[0133] Os elementos versados na técnica poderão determinar, de acordo com métodos conhecidos, a quantidade, a dose ou a dosagem

apropriada de cada um composto, tal como usado na combinação da presente invenção, a ser administrada a um paciente, levando em consideração fatores tais como a idade, o peso, a saúde em geral, o composto administrado, a via de administração, a natureza e o avanço do câncer do pulmão de células não pequenas que requer o tratamento, e a presença de outras medicações.

[0134] Em uma modalidade, o talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e de preferência um tosilato do mesmo, é administrado a uma dosagem diária de cerca de 0,1 mg a cerca de 2 mg uma vez ao dia, de preferência de cerca de 0,25 mg a cerca de 1,5 mg uma vez ao dia, e com mais preferência de cerca de 0,5 mg a cerca de 0,01 mg uma vez ao dia. Em uma modalidade, o talazoparib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e de preferência um tosilato do mesmo, é administrado a uma dosagem diária de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg uma vez ao dia. As quantidades da dosagem indicadas no presente documento referem-se à dose da forma de base livre de talazoparib, ou são calculadas como o equivalente de base livre de uma forma administrada de sal do talazoparib. Por exemplo, uma dosagem ou uma quantidade de talazoparib, tal como de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg, refere-se ao equivalente de base livre. Este regime de dosagem pode ser configurado para fornecer a resposta terapêutica ideal. Por exemplo, a dose pode ser proporcionalmente reduzida ou aumentada tal como indicado pelas exigências da situação terapêutica.

[0135] A prática do método da presente invenção pode ser realizada através de vários regimes de administração ou dosagem. Os compostos da combinação da presente invenção podem ser administrados intermitente, simultânea ou sequencialmente. Em uma modalidade, os compostos da combinação da presente invenção podem ser administrados em um regime de dosagem concomitante.

[0136] A repetição dos regimes de administração ou de dosagem pode ser efetuada tal como necessário para obter a redução ou a diminuição desejada de células de câncer. Uma "programação de dosagem contínua", tal como usado no presente documento, é um regime de administração ou dosagem sem interrupções das doses, por exemplo, sem dias sem tratamento. A repetição de ciclos de tratamento de 21 ou 28 dias sem interrupções das doses entre os ciclos de tratamento é um exemplo de uma programação de dosagem contínua. Em uma modalidade, os compostos da combinação da presente invenção podem ser administrados em uma programação de dosagem contínua. Em uma modalidade, os compostos da combinação da presente invenção podem ser administrados simultaneamente em uma programação de dosagem contínua.

[0137] Em uma modalidade, o inibidor de PARP é o talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e de preferência um tosilato do mesmo, e é administrado uma vez ao dia para compreender um ciclo completo de 28 dias. A repetição do ciclo de 28 dias é continuada durante o tratamento com a combinação da presente invenção.

[0138] Em uma modalidade, o talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e de preferência um tosilato do mesmo, é administrado uma vez ao dia para compreender um ciclo completo de 21 dias. A repetição do ciclo de 21 dias é continuada durante o tratamento com a combinação da presente invenção.

[0139] Em algumas modalidades, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é o avelumab e ele será administrado intravenosamente a uma dose de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 mg/kg a intervalos de cerca de 14 dias (± 2 dias) ou de cerca de 21 dias (± 2 dias) ou de cerca de 30 dias (± 2 dias) por todo o curso de tratamento. Em algumas modalidades, o avelumab é

administrado como uma dose global de cerca de 80, 150, 160, 200, 240, 250, 300, 320, 350, 400, 450, 480, 500, 550, 560, 600, 640, 650, 700, 720, 750, 800, 850, 880, 900, 950, 960, 1.000, 1.040, 1.050, 1.100, 1.120, 1.150, 1.200, 1.250, 1.280, 1.300, 1.350, 1.360, 1.400, 1.440, 1.500, 1.520, 1.550 ou 1.600 mg, de preferência 800 mg, 1.200 mg ou 1.600 mg a intervalos de cerca de 14 dias (± 2 dias) ou de cerca de 21 dias (± 2 dias) ou de cerca de 30 dias (± 2 dias) por todo o curso de tratamento. Em determinadas modalidades, a um indivíduo será administrada uma infusão intravenosa (IV) de um medicamento que compreende qualquer um dos antagonistas de ligação de eixo de PD-1 descritos no presente documento. Em determinadas modalidades, ao indivíduo será administrada uma infusão subcutânea (SC) de um medicamento que compreende qualquer um dos antagonistas de ligação de eixo de PD-1 descritos no presente documento.

[0140] Em algumas modalidades, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é o RN888 e ele será administrado subcutaneamente a uma dose de cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 mg/kg a intervalos de cerca de 14 dias (± 2 dias) ou de cerca de 21 dias (± 2 dias) ou de cerca de 30 dias (± 2 dias) por todo o curso de tratamento. Em alguma modalidade, o RN888 é administrado como uma dose global de cerca de 80, 150, 160, 200, 240, 250, 300, 320, 350, 400, de preferência 300 mg a intervalos de cerca de 14 dias (± 2 dias) ou de cerca de 21 dias (± 2 dias) ou de cerca de 30 dias (± 2 dias). Em algumas modalidades, o RN888 é administrado subcutaneamente em uma quantidade de 300 mg Q4W.

[0141] A administração dos compostos da combinação da presente invenção pode ser efetuada por qualquer método que permita a aplicação dos compostos ao local de ação. Esses métodos incluem vias orais, vias intraduodenais, a injeção parenteral (incluindo a intravenosa, a subcutânea, a intramuscular, a intravenosa ou a infusão), a administração tópica e retal.

[0142] Os compostos do método ou da combinação da presente invenção podem ser formulados antes da administração. A formulação será adaptada de preferência ao modo particular de administração. Estes compostos podem ser formulados com os veículos farmaceuticamente aceitáveis tal como é conhecido no estado da técnica e administrados em uma ampla variedade de formas de dosagem tal como é conhecido no estado da técnica. Na produção das composições farmacêuticas da presente invenção, o ingrediente ativo será normalmente misturado com um veículo farmaceuticamente aceitável, ou então diluído por um veículo ou encerrado dentro de um veículo. Tais veículos incluem, mas sem ficar a eles limitados, diluentes ou cargas sólidas, excipientes, meios aquosos estéreis e vários solventes orgânicos atóxicos. As formas da unidade de dosagem ou as composições farmacêuticas incluem comprimidos, cápsulas, tais como cápsulas de gelatina, pílulas, pós, grânulos, soluções e suspensões orais aquosas e não aquosas, losangos, pastilhas, doces duros, sprays, cremes, unguentos, supositórios, geleias, géis, pastas, loções, pomadas, soluções injetáveis, elixires, xaropes, e soluções parenterais acondicionadas em recipientes adaptados para a subdivisão em doses individuais.

[0143] As formulações parenterais incluem soluções aquosas ou não aquosas farmaceuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões, emulsões e pós estéreis para a sua preparação. Os exemplos dos veículos incluem a água, o etanol, polióis (propileno glicol, polietileno glicol), óleos vegetais, e ésteres orgânicos injetáveis tais como o oleato de etila. A fluidez pode ser mantida pelo uso de uma cobertura tal como a lecitina, um tensoativo, ou ao manter o tamanho apropriado de partícula. As formas de administração parenteral exemplificadoras incluem soluções ou suspensões dos compostos da invenção em soluções aquosas estéreis, por exemplo, soluções aquosas de

propileno glicol ou dextrose. Tais formas de dosagem podem ser protegidas apropriadamente, caso desejado.

[0144] Além disso, agentes lubrificantes tais como o estearato de magnésio, o lauril sulfato de sódio e o talco são frequentemente úteis para finalidades de formar comprimidos. Composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas em cápsulas de gelatina preenchidas moles e duras. Os materiais preferidos para tal incluem a lactose ou açúcar do leite e polietileno glicóis de elevado peso molecular. Quando as suspensões aquosas ou os elixires são desejados para a administração oral, o composto ativo nos mesmos pode ser combinado com vários agentes edulcorantes ou flavorizantes, materiais corantes ou tinturas e, caso desejado, agentes emulsificantes ou agentes de suspensão, junto com diluentes tais como a água, o etanol, o propileno glicol, a glicerina, ou as combinações destes.

[0145] Os métodos de preparação de várias composições farmacêuticas com uma quantidade específica de composto ativo são conhecidos, ou serão aparentes, aos elementos versados nesta técnica. Para exemplos, vide Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edição (1975).

[0146] A invenção também se refere a um kit que compreende os agentes terapêuticos da combinação da presente invenção e as instruções escritas para a administração dos agentes terapêuticos. Em uma modalidade, as instruções escritas elaboram e qualificam os modos de administração dos agentes terapêuticos, por exemplo, para a administração simultânea ou sequencial dos agentes terapêuticos da presente invenção. Em uma modalidade, as instruções escritas elaboram e qualificam os modos de administração dos agentes terapêuticos, por exemplo, especificando os dias de administração para cada um dos agentes terapêuticos durante um ciclo de 28 dias.

[0147] Embora os ensinamentos divulgados sejam descritos com referência a várias aplicações, métodos, kits e composições, deve ser apreciado que várias mudanças e modificações podem ser feitas sem desviar dos ensinamentos no presente documento e da invenção reivindicada a seguir. Os exemplos acima são fornecidos para melhor ilustrar os ensinamentos divulgados e não se prestam a limitar o âmbito dos ensinamentos apresentados no presente documento. Embora os presentes ensinamentos tenham sido descritos em termos dessas modalidades exemplificadoras, o elemento versado na técnica irá compreender de imediato que numerosas variações e modificações dessas modalidades exemplificadoras são possíveis sem experimentação indevida. Todas tais variações e modificações estão dentro do âmbito dos presentes ensinamentos.

[0148] Todas as referências citadas no presente documento, incluindo patentes, pedidos de patente, documentos, livros de texto, e outros ainda, e as referências citadas nos mesmos, até a extensão à qual já não estão, são incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Na eventualidade de um ou mais dentre a literatura incorporada e materiais similares diferirem ou então entrarem em contradição com este pedido de patente incluindo, mas sem limitação, os termos definidos, o uso do termo, as técnicas descritas, ou outros ainda, este pedido de patente prevalece.

[0149] A descrição e os exemplos acima detalham determinadas modalidades específicas da invenção e descrevem o melhor modo contemplado pelos autores da presente invenção. No entanto, deve ser apreciado que não importa quão detalhado o acima exposto possa parecer no texto, a invenção pode ser praticada em muitas maneiras e a invenção deve ser interpretada de acordo com as reivindicações anexas e quaisquer de seus equivalentes.

EXEMPLO

Exemplo 1: Estudo clínico da combinação de talazoparib e avelumab

[0150] Este exemplo ilustra um estudo de experimento clínico multicentral de etiqueta aberta Fase 1b/2, do avelumab em combinação com o talazoparib em pacientes adultos com tumores sólidos localmente avançados (primários ou recorrentes) ou metastáticos incluindo câncer da mama NSCLC, TNBC de HR+, câncer do ovário sensível a platina recorrente, câncer urotelial (UC), e o câncer da próstata resistente a castração (CRPC). Até 296 pacientes no total serão registrados no estudo.

Fase 1b parte do experimento - Coortes de nível de dose

[0151] Durante a porção da Fase 1b deste estudo, os pacientes com os tumores sólidos localmente avançados ou metastático, que satisfazem os critérios de elegibilidade, serão tratados com uma até 3 doses diferentes de talazoparib (0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg) oralmente administrados QD em combinação com uma dose fixa de avelumab de 800 mg IV Q2W, e avaliados quanto às toxicidades limitadoras de dose (DLTs). A combinação do avelumab e do talazoparib será administrada em ciclos de 28 dias. O período de avaliação da DLT será de 28 dias (ou seja, ciclo 1). O tamanho da coorte do registro alvo é de 3 a 6 pacientes.

[0152] O nível de dose inicial será de 1,0 mg de talazoparib QD mais 800 mg de avelumab Q2W. Os níveis de dose da combinação a ser avaliada são incluídos na Tabela 6.

Tabela 6. Níveis de dose de Talazoparib e de Avelumab para a fase 1b

Nível da dose	Dose de Talazoparib (Oral)	Dose de Avelumab (IV)
D-0	1 mg QD	800 mg Q2W
D-1	0,75 mg QD	800 mg Q2W
D-2	0,5 mg QD	800 mg Q2W

D = dia; QD = uma vez ao dia; Q2W = a cada 2 semanas; o avelumab será administrado como uma infusão IV de 1 hora.

[0153] Na fase 1b, os pacientes sem DLTs que se retiram do tratamento do estudo antes de receber pelo menos 75% da dose planejada dos produtos investigacionais no Ciclo 1 por motivos que não a toxicidade relacionada ao tratamento não são avaliáveis quanto à DLT. Os pacientes adicionais serão registrados na coorte de registro específica para substituir os pacientes que não são considerados avaliáveis quanto à DLT.

[0154] A porção da Fase 1b é completada quando pelo menos 12 pacientes avaliáveis quanto à DLT foram tratados à dose mais elevada associada com a taxa de DLT de menos de 0,33. A conclusão precoce da porção da Fase 1b pode ser atingida quando 9 ou mais pacientes avaliáveis quanto à DLT foram tratados ao mesmo nível de dose sem nenhuma ocorrência de DLT, uma vez que a taxa de DLT de menos de 0,33 será atingida. Uma vez que a porção da Fase 1b é completada e a dose recomendada da fase 2 da combinação é determinada, a porção da Fase 2 é iniciada. Cerca de 12 a 36 pacientes devem ser registrados na Fase 1b ao usar o método de intervalo de probabilidade de toxicidade modificado (mTPI).

Fase 2 parte do experimento – coorte de expansão

[0155] Os dados disponíveis totais (incluindo a atividade antitumoral

de segurança e preliminar) que emergem da porção da Fase 1b do estudo serão avaliados antes de começar o registro dos pacientes na porção da Fase 2 do estudo. A porção da Fase 2 desse estudo também irá avaliar a atividade antitumoral de segurança e preliminar da combinação do avelumab e do talazoparib à dose recomendado da fase 2, que pode ser, mas sem ficar a eles limitados, um dos três regimes de dosagem descritos na Tabela 6. As coortes de expansão da Fase 2 irão incluir as pacientes com câncer da mama NSCLC, TNBC, HR+ localmente avançado (primário ou recorrente) ou metastático, câncer do ovário, UC e CRPC, tal como descrito em mais detalhes na Tabela 7. Até cerca de 260 pacientes devem ser registrados na Fase 2.

Tabela 7. Coortes de expansão em estudos da Fase 2 de Avelumab + Talazoparib

Coortes	Tipo de tumor	Número de pacientes
A1	NSCLC	40
A2	NSCLC, TPS não menos de 50% para PD-L1	40
B1	TNBC	20
B2	HR ⁺ BC, DDR defeito positivo	20
C1	Câncer do ovário, sensível à platina recorrente	40
C2	Câncer do ovário, sensível à platina recorrente, BRCA defeito genético	20
D	Câncer urotelial	40
E1	CRPC	20
E2	CRPC, DDR defeito positivo	20

Critérios de Inclusão de Pacientes-chave do Estudo

[0156] Os pacientes registrados no estudo devem ter o diagnóstico histológico dos tumores sólidos localmente avançados (primários ou

recorrentes) ou metastáticos que não são sensíveis ao tratamento com intenção de cura. Os critérios adicionais são descritos em mais detalhes a seguir.

[0157] Para NSCLC nas coortes A1 e A4 da Fase 1b e da Fase 2, os pacientes devem ter recebido 0 a 2 regimes de quimioterapia à base de platina prévios para NSCLC localmente avançado ou metastático. Se foi tratada previamente com a quimioterapia à base de platina, a paciente de NSCLC não deve ter progredido enquanto submetido ao tratamento; a progressão da doença após a descontinuação da quimioterapia à base de platina é permitida. A paciente de NSCLC não deve ter mutações de EGFR ativadoras, translocações/rearranjos de ALK, ou translocações/rearranjos de c-ros oncógeno 1 (ROS1) no NSCLC. As histologias de células não escamosas requerem testes se o status for desconhecido.

[0158] Para a coorte A2 de NSCLC, as pacientes também devem ter uma contagem da proporção do tumor previamente documentada (TPS) $\geq 50\%$ para L1, determinada através de testes de laboratório local ao usar um ensaio imuno-histoquímico à base de 22C3 PD-L1 mAb ou SP263 PD-L1 mAb no tecido do tumor de uma biópsia/cirurgia que foi realizada dentro de 1 ano antes do registro do estudo, durante cujo tempo a paciente não recebeu nenhum tratamento anticâncer sistêmico de intervenção.

[0159] Para a coorte TNBC da fase 1b, as pacientes devem ter recebido pelo menos 1 regime de quimioterapia prévio para o câncer da mama localmente avançado ou metastático. Não há nenhum limite quanto ao número de terapias hormonais prévias ou terapias anticâncer visadas tais como o alvo mamífero de rapamicina (mTOR) ou inibidores 4/6 de cinase dependentes de ciclina (CDK), ou o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Se foi tratada previamente com a quimioterapia à base de platina neoadjuvante/adjuvante, a paciente de

TNBC da fase 1b não deve ter progredido enquanto submetida ao tratamento ou dentro de 6 meses depois de ter parado a quimioterapia à base de platina. Se foi tratada previamente com uma quimioterapia à base de platina na configuração avançada/metastática, a paciente de TNBC da fase 1b não deve ter progredido enquanto submetida ao tratamento com a quimioterapia à base de platina mais recente.

[0160] Para a coorte B1 de TNBC da fase 2, as pacientes devem ter recebido 0 a 2 regimes prévios de quimioterapia para o câncer da mama localmente avançado ou metastático. Não há nenhum limite quanto ao número de terapias hormonais prévias ou terapias anticâncer visadas tais como o alvo mamífero de rapamicina (mTOR) ou inibidores de cinase dependentes de ciclina (CDK)4/6, ou fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Se foi tratada previamente com a quimioterapia à base de platina neoadjuvante/adjuvante, a paciente não deve ter progredido enquanto submetida ao tratamento ou dentro de 6 meses depois de ter parado a quimioterapia à base de platina. Se foi tratada previamente com uma quimioterapia à base de platina na configuração avançada/metastática, a paciente não deve ter progredido enquanto submetida ao tratamento com a quimioterapia à base de platina mais recente.

[0161] Para a fase 2, somente a coorte de câncer da mama de receptor de hormônio positivo (HR+), a paciente deve ter a doença de defeito positiva DDR, tal como determinado pelo ensaio Foundation One da Foundation Medicine do tecido de tumor de FFPE submetido ao laboratório central. Este tecido deve ser tirado da biópsia de tumor obrigatória adquirido como parte deste estudo ou tecido de tumor de arquivo de uma biópsia/cirurgia que foi executada dentro de 1 ano antes do registro do estudo, durante cujo tempo a paciente não recebeu nenhum tratamento anticâncer sistêmico de intervenção. A paciente deve ter recebido de 0 a 2 regimes prévios de quimioterapia para o

câncer da mama localmente avançado ou metastático ao seguir a terapia de hormônio padrão. Não há nenhum limite quanto a terapias hormonais prévias ou terapias anticâncer visadas tais como inibidores de mTOR ou CDK4/6, ou VEGF. Se foi tratada previamente com a quimioterapia à base de platina neoadjuvante/adjuvante, a paciente não deve ter progredido enquanto submetida ao tratamento ou dentro de 6 meses depois de ter parado a quimioterapia à base de platina. Se foi tratada previamente com uma quimioterapia à base de platina na configuração avançada, a paciente não deve ter progredido enquanto submetida ao tratamento com a quimioterapia à base de platina mais recente.

[0162] Para as pacientes de câncer do ovário epitelial recorrente na fase 1b, as pacientes devem ter sido previamente tratadas com pelo menos 1 regime de quimioterapia à base de platina prévio, sem nenhuma progressão da doença enquanto submetidas ao tratamento (refratário à platina), e a progressão da doença dentro de 6 meses depois de terem parado a última quimioterapia à base de platina (recorrente resistente à platina).

[0163] Para o câncer do ovário epitelial recorrente da fase 2, coortes C1 e C2, as pacientes devem ter sido previamente tratadas com 1 a 2 regimes de quimioterapia à base de platina prévios e recebido a quimioterapia à base de platina como seu último tratamento; nenhuma progressão da doença enquanto submetidas ao tratamento ou dentro de 6 meses depois de terem parado a última quimioterapia à base de platina, também denominada "doença recorrente sensível à platina"; para a coorte C2, as pacientes devem ter uma linha de germes ou um defeito genético BRCA1 ou BRCA2 somático com base em um resultado de teste precedente de um teste de diagnóstico clínico que é aprovado pela FDA (ou uma autoridade reguladora equivalente) em um laboratório local.

[0164] Para o carcinoma de célula transicional do Urotélio (UC) incluindo estudos da bexiga, da uretra, dos ureteres, ou da pelve renal na fase 1b, os pacientes devem ter recebido pelo menos 1 regime de quimioterapia à base de platina sistêmico prévio para UC localmente avançado ou metastático ou serem inelegíveis para a quimioterapia à base de platina. Se foi tratado previamente com a quimioterapia à base de platina, o paciente não deve ter progredido enquanto submetido ao tratamento; a progressão da doença após a descontinuação da quimioterapia à base de platina é requerida.

[0165] Para o carcinoma de célula transicional do Urotélio (UC) incluindo os estudos d bexiga, da uretra, dos ureteres, ou da pelve renal da fase 2, coorte D, o paciente deve ter recebido de 0 a 2 regimes de quimioterapia à base de platina sistêmicos para UC localmente avançado ou metastático. Se foi tratado previamente com a quimioterapia à base de platina, o paciente não deve ter progredido enquanto submetido ao tratamento; a progressão da doença após a descontinuação da quimioterapia à base de platina é permitida.

[0166] Para o CRPC sem características de diferenciação neuroendócrina, células de signet, ou células pequenas, nos estudos das coortes E1 e E2 da fase 1b e da fase 2, o paciente deve ter a doença metastática. Os pacientes com a doença espalhada limitada aos nós de linfa pélvicos regionais (abaixo da bifurcação aórtica) não são elegíveis a menos que a metástase do osso estiver presente na varredura do osso. O paciente deve ter recebido de 1 a 2 regimes prévios de quimioterapia, incluindo pelo menos 1 regime à base de taxano para o câncer da próstata metastático. O paciente deve ter progredido em pelo menos 1 linha da nova terapia hormonal (enzalutamida e/ou acetato de abiraterona/prednisona) para o tratamento de CRPC metastático. Testosterona do soro $\leq 1,73$ nmol/l (50 ng/dl). A orquiectomia bilateral ou a terapia de privação de andrógeno contínua com um

agonista/antagonista de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) (castração cirúrgica ou médica) é requerida. O paciente deve ter a doença progressiva no registro definido como 1 ou mais dos 3 critérios seguintes: (1) um mínimo de 3 valores de PSA elevados com um intervalo de pelo menos uma semana entre as determinações. O valor da seleção de PSA deve ser $\geq 2 \mu\text{g/l}$ (2 ng/ml) se estiver qualificando unicamente pela progressão de PSA; (2) progressão da doença de tecido mole tal como definido por RECIST v1.1, ou (3) progressão da doença do osso definida pelo Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) com 2 ou mais lesões metastáticas novas na varredura do osso.

[0167] Para a coorte E2, a doença do paciente também deve ser de defeito positivo de DDR, tal como determinado pelo ensaio Foundation One da Foundation Medicine do tecido do tumor de FFPE submetido ao laboratório central. Esse tecido deve ser tirado da biópsia de tumor obrigatória adquirido como parte deste estudo ou tecido do tumor de arquivo de uma biópsia/cirurgia que foi executada dentro de 1 ano antes do registro do estudo, durante cujo tempo o paciente não recebeu nenhum tratamento anticâncer sistêmico de intervenção. Para pacientes sem nenhuma lesão que pode ser submetida à biópsia fora do osso, o tecido de tumor de arquivo de uma biópsia/cirurgia executada dentro de 5 anos antes do registro do estudo deve ser submetido. O tecido pode ser enviado como slides ou blocos.

Avaliação da resposta do tumor

[0168] A atividade antitumoral será avaliada através da avaliação de tumor radiológica por CT ou MRI em todos os sítios da doença conhecidos ou suspeitos, tais como o tórax, o abdômen, a pelve, o cérebro (se as metástases do cérebro forem confirmadas ou clinicamente suspeitas) ou o corpo inteiro. Para todos os tipos de tumor com exceção do paciente com CRPC, tal avaliação será feita na linha

basal, durante o tratamento a cada 8 semanas para um ano a partir do começo do estudo, e então a cada 16 semanas até a progressão da doença independentemente da iniciação da terapia anticâncer subsequente. Além disso, varreduras do osso (método preferido) ou tomografia de emissão de pósitrons de 18 fluorodeoxiglicose (18F FDG PET)/CT ou será requerido na linha basal, então a cada 16 semanas para o primeiro ano do tratamento de estudo e a cada 24 semanas depois disso, somente se as metástases do osso estiverem presentes na linha basal.

[0169] Para o paciente com CRPC, CT ou MRI e varredura do osso em todos os sítios conhecidos suspeitos da doença, tais como o tórax, o abdômen, a pelve, o osso, o cérebro (se as metástases do cérebro forem confirmadas ou clinicamente suspeitas) ou o corpo inteiro serão feitos na linha basal, durante o tratamento a cada 8 semanas por 24 semanas a partir do começo do tratamento de estudo, e então a cada 12 semanas depois disso até a progressão da doença independentemente da iniciação da terapia anticâncer subsequente.

[0170] A avaliação da resposta para tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos exceto CRPC será feita ao usar RECIST v1.1 e irRECIST. Para o CRPC, os pesquisadores irão avaliar a resposta da doença de tecido mole por meio de RECIST v1.1. A doença do osso não será considerada como lesões não alvo avaliadas por RECIST v1.1, mas será avaliada para a doença progressiva por PCWG3. A documentação requerida para a determinação da progressão radiográfica de CRPC é mostrada na Tabela 5 intitulada "Critérios para a Evidência da Progressão Radiográfica".

[0171] Para pacientes com câncer do ovário, o sangue será coletado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento de 28 dias até o final do tratamento e analisado em laboratórios locais quanto ao teste de antígeno 125 do câncer (CA 125) para monitorar a doença da

paciente. Os resultados de teste de CA 125 elevado devem ativar uma avaliação de tumor radiológica devido à progressão de doença suspeita.

[0172] Para os pacientes com CRPC, o sangue será coletado no primeiro dia de cada ciclo de tratamento de 28 dias até o final do tratamento e analisado em laboratórios locais quanto ao antígeno específico da próstata (PSA) para monitorar a doença do paciente. Os resultados de teste de PSA elevado devem ativar uma avaliação de tumor radiológica devido à progressão da doença suspeita.

Exemplo 2. Estudo clínico da fase 3 para avaliar a eficácia e a segurança do avelumab em combinação com a quimioterapia seguida pela terapia de manutenção do avelumab em combinação com o inibidor de PARP talazoparib, e em particular o tosilato de talazoparib, em câncer do ovário avançado previamente não tratado.

[0173] Aproximadamente 720 pacientes com câncer do tubo do ovário epitelial de estágio III-IV histologicamente confirmado, ou câncer peritoneal primário (de acordo com American Joint Committee on Cancer (AJCC)/UICC TNM e a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Staging System, edição de 2014), não tratadas para o câncer subjacente, incluindo um mínimo de 360 pacientes com tumores que, com defeitos no reparo de danos do DNA (DDR+), foram randomizadas a um dos braços tal como mostrado na Tabela 8:

Tabela 8. Desenho do estudo

	Tratamento de quimioterapia	Tratamento de manutenção
Braço A	Paclitaxel 175 mg/m ² IV por 3 horas seguido por Carboplatin AUC 5 ou 6 IV por 15 a 60 minutos no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas por 6 ciclos Avelumab 800 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas por 6 ciclos	Avelumab 800 mg administrado IV nos dias 1, 15 e 29 de cada ciclo de 6 semanas Talazoparib 1 mg oralmente uma vez ao dia a cada dia de cada ciclo de 6 semanas
Braço B	Paclitaxel 175 mg/m ² IV por 3 horas seguido por Carboplatin AUC 5 ou 6 IV por 15 a 60 minutos no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas por 6 ciclos	Talazoparib 1 mg ou 0,75 mg oralmente uma vez ao dia a cada dia de cada ciclo de 6 semanas
Braço C	Paclitaxel 175 mg/m ² IV por 3 horas seguido por Carboplatin AUC 5 ou 6 IV por 15 a 60 minutos no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas por 6 ciclos Bevacizumab 15 mg/kg IV no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas começando com o ciclo 2 para os pacientes adjuvantes, e para os pacientes neoadjuvantes, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas para os ciclos 1, 2, 5 e 6	Bevacizumab 15 mg/kg administrado IV nos dias 1 e 22 de cada ciclo de 6 semanas

Dose de Carboplatina = AUC visado x (GFR +25) segundo a equação de Calvert

[0174] O tratamento de manutenção na Tabela 8 acima deve começar dentro de 4 semanas da última dose de quimioterapia no tratamento de quimioterapia.

[0175] No evento de uma toxicidade significativa, a dosagem de cada um dos fármacos no estudo pode ser interrompida, retardada ou reduzida tal como mostrado na Tabela 9.

Tabela 9. Nível de dose da redução da dose

	Dose inicial	Dose reduzida
Talazoparib	1 mg ao dia	0,75 mg ao dia, 0,5 mg ao dia
Talazoparib	0,75 ao dia	0,50 mg ao dia ou 0,25 mg ao dia
Avelumab *	800 mg Q3W	Descontinua temporária ou permanentemente
Avelumab **	800 mg Q2W	Descontinua temporária ou permanentemente
Paclitaxel	175 mg/m ² Q3W	135 mg/m ² Q3W 110 mg/m ² Q3W
Carboplatina	AUC 6 Q3W	AUC 5 Q3W ou AUC 4 Q3W
Carboplatina	AUC 5 Q3W	AUC 4 Q3W ou AUC 3 Q3W

* avelumab administrado no tratamento de quimioterapia

** avelumab administrado no tratamento de manutenção

[0176] O paciente continuará a receber o tratamento de manutenção até a doença progressiva (PD) com base na avaliação Blinded Independent Central Review ("BICR") por RECIST v1.1, a toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento. Para o tratamento de manutenção do Braço A, talazoparib e avelumab, a duração máxima do tratamento de manutenção é de 24 meses.

[0177] A avaliação da resposta, incluindo PFS, será feita ao usar RECIST version 1.1 tal como avaliado por BICR e pelo pesquisador e tal como por irRECIST tal como avaliado pelo pesquisador. As amostras do tecido do tumor e as amostras do sangue serão obtidas para cada

paciente antes do tratamento, e no final do tratamento. As amostras do sangue do paciente também serão coletadas em vários momentos durante os ciclos de tratamento. A análise de biomarcador de DDR retrospectiva será realizada. Será realizada uma análise adicional tal como a expressão de PD-L1, a presença/ausência de tumores infiltrando linfócitos CD8 + T, a carga de tumor mutacional e a perda da heterozigosidade, a presença de mutações nos oncogenes chaves, a presença de qualquer assinatura proteômica ou genética.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratamento do câncer, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que as quantidades é junto eficaz em tratar o câncer.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é um anticorpo de PD-L1.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o anticorpo de PD-L1 é avelumab.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é avelumab, o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer do pulmão de células não pequenas, câncer da mama negativo triplo, câncer da mama positivo receptor de hormônio, câncer do ovário, câncer urotelial e câncer da próstata resistente à castração.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

8. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo de defeito de resposta os danos do DNA (DDR) em pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado

pelo fato de que o câncer tem uma linha de germes ou um defeito de gene somático em BRCA1, BRCA2 ou ATM.

10. Método das reivindicações 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado como sendo positivo de defeito de DDR pelo ensaio de perfil genético da One Foundation.

11. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinada pelo ensaio Myriad HRD Plus.

13. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) de cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 14% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, ou 25% ou mais.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a perda da contagem da heterozigosidade (LOH) do paciente é determinada por um ensaio de perfil genético da Foundation Medicine.

15. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem da proporção de tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

16. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a quantidade de avelumab é administrada intravenosamente a cerca de 10 mg/kg Q2W ou cerca de 800 mg Q2W, e a quantidade de talazoparib, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD.

17. Método para tratamento do câncer, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP, em que o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma quantidade de avelumab, em que a quantidade de avelumab é administrada intravenosamente a cerca de 10 mg/kg d Q2W, 10 mg/kg Q1W, 10 mg/kg Q1W por 12 semanas, seguidos por cerca de 10 mg/kg Q2W, 800 mg Q2W, 1.200 mg Q2W, ou cerca de 800 mg Q1W por 12 semanas, seguidos por cerca de 800 mg Q2W, e a quantidade de talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

19. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do pulmão de células não pequenas.

20. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do pulmão de células não pequenas e o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

21. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do ovário.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos

um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 e BRCA2.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado como sendo positivo do defeito de DDR pelo ensaio da Foundation One.

26. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem de HRD de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

27. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinada pelo ensaio Myriad HRD Plus.

28. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) de cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 14% ou mais 15% ou mais, 20% ou mais, ou 25% ou mais.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a perda da contagem da heterozigosidade (LOH) do paciente é determinada por um ensaio de perfil genético da Foundation Medicine.

30. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da próstata resistente a castração.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da próstata resistente a castração e o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, e ATM.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 e BRCA2.

34. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 33, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado como sendo positivo do defeito de DDR pelo ensaio da a da Foundation One.

35. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem de HRD de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinada por ensaio Myriad HRD Plus.

37. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) de cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 14% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, ou 25% ou mais.

38. Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a perda da contagem da heterozigosidade (LOH) do paciente é determinada por um ensaio de perfil genético da Foundation Medicine.

39. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da mama.

40. Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o câncer da mama é câncer da mama negativo triplo

ou câncer da mama positivo receptor de hormônio, e o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM.

42. Método de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 e BRCA2.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 42, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado como sendo positivo do defeito de DDR pelo ensaio da Foundation One.

44. Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o câncer é TNBC ou e o paciente tem uma contagem de HRD de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinada por ensaio Myriad HRD Plus.

46. Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o câncer é TNBC e o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) de cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 14% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, ou 25% ou mais.

47. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a perda da contagem da heterozigosidade (LOH) do paciente é determinada por um ensaio de perfil genético da Foundation Medicine.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

17 a 47, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente a administração ao paciente de uma quantidade de um agente quimioterapêutico ou radioterapia, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer.

50. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é RN888, o inibidor de PARP é talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer do pulmão de células não pequenas, câncer da mama negativo triplo, câncer da mama positivo receptor de hormônio, câncer do ovário, câncer urotelial e câncer da próstata resistente à castração.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

52. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito da resposta dos danos do DNA (DDR) em pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

53. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o câncer tem uma linha de germes ou um defeito de gene somático em BRCA1, BRCA2 ou ATM.

54. Método de acordo com a reivindicação 52 ou 53, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado como sendo positivo do defeito de DDR pelo ensaio de perfil genético da Foundation One.

55. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado

pelo fato de que o paciente tem uma contagem de deficiência de recombinação homóloga (HRD) de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

56. Método de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinada pelo ensaio Myriad HRD Plus.

57. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) de cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 14% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, ou 25% ou mais.

58. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a perda da contagem da heterozigosidade (LOH) do paciente é determinada por um ensaio de perfil genético da Foundation Medicine.

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 50 a 58, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

60. Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que a quantidade do antagonista RN888 de eixo de PD-1 é administrada subcutaneamente a cerca de 300 mg Q4W, e a quantidade do inibidor de PARP é administrada oralmente em uma quantidade equivalente de base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD.

61. Método de tratamento do câncer, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1, em que o antagonista de eixo de PD-1 é RN888, o inibidor de PARP é talazoparib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a quantidade

do antagonista de eixo de PD-1 RN888 é administrada subcutaneamente a cerca de 300 mg Q4W, e a quantidade de talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada oralmente em uma quantidade equivalente se base livre de cerca de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg QD.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é um tosilato de talazoparib.

63. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do pulmão de células não pequenas.

64. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do pulmão de células não pequenas e o paciente tem uma contagem da proporção de tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

65. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do ovário.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado de BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

67. Método de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM.

68. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 e BRCA2.

69. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 68, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado em a ser positivo do defeito de DDR pelo ensaio da Foundation One.

70. Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem de HRD de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

71. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinada pelo ensaio Myriad HRD Plus.

72. Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) de cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 14% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, ou 25% ou mais.

73. Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que a perda da contagem da heterozigosidade (LOH) do paciente é determinada por um ensaio de perfil genético da Foundation Medicine.

74. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da próstata resistente à castração.

75. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da próstata resistente a castração e o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

76. Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM.

77. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2.

78. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 76, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado como sendo positivo do defeito de DDR pelo ensaio da Foundation One.

79. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem de HRD de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

80. Método de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinada pelo ensaio Myriad HRD Plus.

81. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma perda da contagem da heterozigosidade (LOH) de cerca de 5% ou mais, 10% ou mais, 14% ou mais, 15% ou mais, 20% ou mais, ou 25% ou mais.

82. Método de acordo com a reivindicação 80, caracterizado pelo fato de que a perda da contagem da heterozigosidade (LOH) do paciente é determinada por um ensaio de perfil genético da Foundation Medicine.

83. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da mama.

84. Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da mama negativo triplo ou câncer da mama positivo receptor de hormônio, e o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2, ATM, ATR e FANC.

85. Método de acordo com a reivindicação 84, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1, BRCA2 e ATM.

86. Método de acordo com a reivindicação 85, caracterizado

pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 ou BRCA2.

87. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 84 a 86, caracterizado pelo fato de que o câncer é determinado como sendo positivo do defeito de DDR pelo ensaio da Foundation One.

88. Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o câncer é TNBC e o paciente tem a contagem de HRD de cerca de 20 ou mais, 25 ou mais, 30 ou mais, 35 ou mais, 40 ou mais, 42 ou mais, 45 ou mais, ou 50 ou mais.

89. Método de acordo com a reivindicação 88, caracterizado pelo fato de que a contagem de HRD é determinado pelo ensaio Myriad HRD Plus.

90. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 89, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma contagem da proporção do tumor menor do que de cerca de 1%, ou igual a ou maior do que cerca de 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 80% para PD-L1.

91. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 90, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente a administração ao paciente de uma quantidade de um agente quimioterapêutico ou radioterapia, em que as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer.

92. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a taxa de resposta objetiva do paciente ao qual é administrado o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é de pelo menos cerca de 20%.

93. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a taxa de resposta objetiva do paciente ao qual é administrado o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é de pelo menos cerca de 30%.

94. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a taxa de resposta objetiva do paciente ao qual é administrado o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é de pelo menos cerca de 40%.

95. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a taxa de resposta objetiva do paciente ao qual é administrado o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é de pelo menos cerca de 50%.

96. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tempo de sobrevivência total médio do paciente ao qual é administrado o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é de pelo menos cerca de 8 meses.

97. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a tempo de sobrevivência total médio do paciente ao qual é administrado o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é de pelo menos cerca de 9 meses.

98. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tempo de sobrevivência total médio do paciente ao qual é administrado o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 é de pelo menos cerca de 11 meses.

99. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, 49, 50 a 64 e 91 a 98, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático, o paciente recebeu 0, uma ou duas linhas prévias do tratamento de quimioterapia à base de platina para o NSCLC localmente avançado ou metastático e não teve nenhum progresso enquanto submetido a tal tratamento de quimioterapia, e o câncer não tem nenhuma aberração de tumor genômico EFGR, ALK ou ROS-1.

100. Método de acordo com a reivindicação 99, caracterizado pelo fato de que a quimioterapia à base de platina é de duplas à base de platina ou docetaxel.

101. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, 21 a 29, 49, 50 a 62, 65 a 73 e 91 a 98, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do ovário avançado localmente ou metastático, e o paciente teve uma ou duas linhas prévias de quimioterapia à base de platina sem nenhuma progressão da doença durante ou dentro de 6 meses depois de ter recebido a última dose de quimioterapia à base de platina.

102. Método de acordo com a reivindicação 101, caracterizado pelo fato de que a quimioterapia à base de platina é a cisplatina ou a carboplatina, ambas em combinação com um taxano.

103. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, 30 a 38, 49, 50 a 62, 74 a 82 e 91 a 98, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer avançado localmente ou da próstata resistente a castração, o paciente recebeu 1 ou 2 tratamentos prévios de quimioterapia incluindo pelo menos 1 tratamento de quimioterapia à base de taxano depois de progredido em pelo menos uma linha de tratamento de terapia hormonal novo prévio.

104. Método de acordo com a reivindicação 103, caracterizado pelo fato de que o tratamento de quimioterapia à base de taxano é docetaxel ou cabazitaxel, e a terapia hormonal é a combinação de enzalutamida e prednisona, ou a combinação de acetato de abiraterona e prednisona.

105. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, 39 a 48, 49, 50 a 62, 83 a 90 e 91 a 98, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer avançado localmente ou de mama negativo triplo metastático, em que o paciente teve 0, uma ou duas linhas prévias de tratamento de quimioterapia para o TNBC

localmente avançado ou metastático, e

a. sem nenhuma progressão enquanto submetido ao tratamento de quimioterapia prévio quando o tratamento de quimioterapia prévio é a quimioterapia à base de platina; ou

b. sem nenhuma progressão enquanto submetido ao tratamento de quimioterapia prévio ou dentro de 6 meses depois de ter parado o tratamento de quimioterapia prévio, quando o tratamento de quimioterapia prévio é a quimioterapia à base de platina adjuvante ou neoadjuvante.

106. Método de acordo com a reivindicação 105, caracterizado pelo fato de que os tratamentos de quimioterapia prévios incluem antraciclinas, taxanos, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina ou a quimioterapia à base de platina.

107. Método de acordo com uma das reivindicações 1 a 18, 39 a 48, 49, 50 a 62, 83 a 90 e 91 a 98, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer da mama HR+ localmente avançado ou metastático, em que o paciente recebeu 0, 1 ou 2 linhas prévias de tratamento de quimioterapia para o câncer da mama HR+ localmente avançado ou metastático depois da progressão da terapia de hormônio padrão.

108. Método de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo fato de que os tratamentos de quimioterapia incluem antraciclinas, taxanos, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina, ou a quimioterapia à base de platina.

109. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, 49, 50 a 62 e 91 a 98, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer urotelial localmente avançado ou metastático, em que o paciente recebeu 0-0, 1 ou 2 linhas sistêmicas prévias de quimioterapia à base de platina sem nenhuma progressão enquanto submetido ao tratamento prévio com quimioterapia à base de platina.

110. Método de acordo com a reivindicação 109,

caracterizado pelo fato de que a quimioterapia à base de platina é gemcitabina em combinação com cisplatina, ou carboplatina.

111. Método para tratamento do câncer, caracterizado pelo fato de que compreende um primeiro regime de tratamento seguido por um segundo regime de tratamento, em que

o primeiro regime de tratamento compreende a administração a um paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de uma quimioterapia e de uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1;

o segundo regime de tratamento compreende a administração ao paciente com necessidade do mesmo de uma quantidade de um inibidor de PARP e de uma quantidade de um antagonista de ligação de eixo de PD-1;

e as quantidades em conjunto são eficazes no tratamento do câncer.

112. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que o primeiro regime de tratamento compreende a administração ao paciente com necessidade do mesmo da quantidade de quimioterapia e da quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 por pelo menos um ciclo de um primeiro ciclo de tratamento.

113. Método de acordo com a reivindicação 112, caracterizado pelo fato de que o primeiro ciclo de tratamento é um ciclo de três semanas e o paciente é tratado por pelo menos 6 ciclos do primeiro ciclo de tratamento.

114. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que o segundo regime de tratamento compreende a administração ao paciente com necessidade do mesmo da quantidade do inibidor de PARP e da quantidade do antagonista de ligação de eixo de PD-1 por pelo menos um ciclo de um segundo ciclo

de tratamento.

115. Método de acordo com a reivindicação 114, caracterizado pelo fato de que o segundo ciclo de tratamento é um ciclo de seis semanas.

116. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do ovário avançado localmente ou metastático.

117. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do ovário epitelial no estágio III - IV, do tubo de falópio ou peritoneal primário.

118. Método de acordo com a reivindicação 117, caracterizado pelo fato de que o paciente não recebeu nenhuma terapia ou radioterapia anticâncer sistêmica prévia com respeito ao câncer.

119. Método de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR.

120. Método de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 e BRCA2.

121. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que a quimioterapia é uma quimioterapia à base de platina, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é o avelumab, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no segundo regime de tratamento é o avelumab, e o inibidor de PARP no segundo regime de tratamento é o talazoparib, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

122. Método de acordo com a reivindicação 121, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib.

123. Método de acordo com a reivindicação 121,

caracterizado pelo fato de que a quimioterapia à base de platina é uma dupla à base de platina.

124. Método de acordo com a reivindicação 123, caracterizado pelo fato de que a dupla à base de platina é paclitaxel e carboplatina.

125. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que a quimioterapia é o paclitaxel e a carboplatina, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é o avelumab, o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no segundo regime de tratamento é o avelumab, e o inibidor de PARP no segundo regime de tratamento é o tosilato de talazoparib.

126. Método de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que:

a quimioterapia é o paclitaxel e a carboplatina, em que o paclitaxel é administrado intravenosamente na quantidade de cerca de 110 mg/m² a cerca de 175 mg/m² no dia 1 de um primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos e a carboplatina é administrada intravenosamente na quantidade de cerca de uma dose calculada de AUC 3 a cerca de uma dose calculada de AUC 6 no dia 1 de um primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos,

o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é o avelumab e é administrado intravenosamente na quantidade de cerca de 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg ou 900 mg no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos,

o primeiro ciclo de tratamento é um ciclo de três semanas; e

o inibidor de PARP e o antagonista de ligação de eixo de PD-1 do segundo regime de tratamento são administrados em um segundo ciclo de tratamento.

127. Método de acordo com a reivindicação 126, caracterizado pelo fato de que

o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib e é administrado na quantidade de cerca de 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg oralmente uma vez por dia no segundo ciclo de tratamento,

o antagonista de ligação de eixo de PD-1 do segundo regime de tratamento é o avelumab e é administrado intravenosamente na quantidade de cerca de 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, ou 900 mg no dia 1, no dia 15 e no dia 29 de cada um do segundo ciclo de tratamento; e

o segundo ciclo de tratamento é um ciclo de seis semanas.

128. Método de acordo com a reivindicação 126, caracterizado pelo fato de que o paclitaxel é administrado na quantidade de cerca de 175 mg/m^2 no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos, a carboplatina é administrada na quantidade de cerca de uma dose calculado de AUC 6 ou de uma dose calculada de AUC 5 no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos;

o antagonista de ligação de eixo de PD-1 no primeiro regime de tratamento é o avelumab, e é administrado intravenosamente na quantidade de cerca de 800 mg no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento por 6 ciclos.

129. Método de acordo com a reivindicação 127, caracterizado pelo fato de que o inibidor de PARP é o tosilato de talazoparib, e é administrado na quantidade de cerca de 1,0 mg oralmente uma vez por dia no segundo ciclo de tratamento,

o antagonista de ligação de eixo de PD-1 do segundo regime de tratamento é o avelumab e é administrado intravenosamente na quantidade de cerca de 800 mg no dia 1, no dia 15 e no dia 29 de cada um do segundo ciclo de tratamento.

130. Método de acordo com a reivindicação 128 ou 129, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do ovário avançado localmente ou metastático.

131. Método de acordo com a reivindicação 128 ou 129, caracterizado pelo fato de que o câncer é o câncer do ovário epitelial do estágio III - IV, do tubo de falópio ou peritoneal primário.

132. Método de acordo com a reivindicação 128 ou 129, caracterizado pelo fato de que o paciente não recebeu nenhuma terapia ou radioterapia anticâncer sistêmica prévia com respeito ao câncer.

133. Método de acordo com a reivindicação 132, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR.

134. Método de acordo com a reivindicação 132, caracterizado pelo fato de que o câncer é positivo do defeito de DDR em pelo menos um gene de DDR selecionado do grupo que consiste em BRCA1 e BRCA2.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE PARP E UM ANTAGONISTA DE LIGAÇÃO DE EIXO DE PD-1".**

A presente invenção refere-se a um método de tratamento do câncer mediante a administração de um inibidor de PARP em combinação com um antagonista de ligação de eixo de PD-1 a um paciente com necessidade do mesmo.

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

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA 27.03.20 P246000.TXT
- Data de Geração do Código: 30/03/2020
- Hora de Geração do Código: 13:23:31
- Código de Controle:
 - Campo 1: C00743C2FE568440
 - Campo 2: A05FDF062B2F1A3C