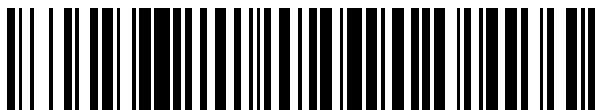




OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 912 131**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2017 PCT/US2017/033690**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17201502**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2017 E 17800311 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022 EP 3458054**

⑪ Título: **Uso de agentes moduladores del glutamato con inmunoterapias para tratar el cáncer**

⑩ Prioridad:

20.05.2016 US 201662339433 P

⑪ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.05.2022

⑬ Titular/es:

BIOHAVEN THERAPEUTICS LTD (100.0%)
215 Church Street
New Haven, CT 06510, US

⑭ Inventor/es:

CORIC, VLADIMIR

⑮ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 912 131 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de agentes moduladores del glutamato con inmunoterapias para tratar el cáncer

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con n.º de serie 62/339.433 presentada el 20 de mayo de 2016.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una terapia combinada de trigeluzol y un agente inmunoterápico antineoplásico seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1, para su uso en el tratamiento del cáncer.

15 **Antecedentes de la invención**

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio predominante, responsable de regular la señalización en el funcionamiento normal del cerebro. Aunque la investigación sobre la señalización del glutamato se ha centrado principalmente en el sistema nervioso central (SNC), otras investigaciones han puesto de manifiesto su papel funcional en los tejidos periféricos. Véase, por ejemplo, Skerry T, Genever P, *Glutamate signalling in non-neuronal tissues. Trends Pharmacol Sci* 2001, 22:174-181 y Frati C, Marchese C, Fisichella G, Copani A, Nasca MR, Storto M, Nicoletti F, *Expression of functional mGlu5 metabotropic glutamate receptors in human melanocytes. J Cell Physiol* 2000, 183:364-372.

25 El glutamato puede ejercer sus capacidades de señalización actuando sobre los receptores de glutamato, que están ubicados en la superficie celular. Los receptores de glutamato existen como receptores ionotrópicos (iGluR) o metabotrópicos (mGluR). Los iGluR son canales de iones activados por ligando, que incluyen los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA) y los receptores no NMDA [receptores de ácidoα-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)] (iGluR1-4) y las subfamilias de kainita (KA) (iGluR5-7, KA1, y KA2). Los mGluR son receptores de dominio que median su señal mediante el acoplamiento a proteínas de unión de guanosina trifosfato (GTP) (proteínas G) y estimulan segundos mensajeros como el inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), el diacilglicerol (DAG) y el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Se han identificado varios subtipos de mGluR y se han agrupado según su homología de secuencia, respuesta farmacológica, y segundos mensajeros intracelulares. Tras la unión del ligando, los receptores del grupo I, que están formados por mGluR1 y mGluR5, se acoplan a través de G_q a la fosfolipasa C (PLC) dando lugar a la formación de IP3 y DAG. El grupo II comprende mGluR2 y mGluR3, y el grupo III comprende mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8. Tanto el Grupo II como el III están acoplados negativamente a través de G_{i/o} a la adenil ciclase, lo que conduce a la formación de AMPc. Véase, por ejemplo, Teh J, Chen S, *Metabotropic glutamate receptors and cancerous growth, WIREs Membr Transp Signal* 2012, 1:211-220. doi: 10.1002/wmts.21, 2011 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Volumen 1, marzo/abril de 2012.

40 El glutamato también puede ser transportado. Se han clonado transportadores de glutamato del sistema nervioso central de mamíferos. Dos se expresan predominantemente en la glía [transportador glial de glutamato y aspartato (GLAST) y transportador glial de glutamato (GLT)] y tres en las neuronas [EAAC1, transportador de aminoácidos excitatorios (EAAT)4 y EAAT5]. Véase, por ejemplo, Seal, R, Amara, S, (1999) *Excitatory amino acid transporters: a family in flux. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 431-456. Se puede encontrar más información sobre el transporte de glutamato en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Meldrum B, *Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology*, *J. Nutr.* 130:1007S-1015S, 2000.

50 El glutamato también puede ser metabolizado. Las reacciones del metabolismo del glutamato pueden estar catalizadas por enzimas que están reguladas por activadores e inhibidores. Por ejemplo, la conversión de L-glutamato en N-acetil L-glutamato en presencia de la N-acetilglutamato sintasa (NAGS) se activa por L-arginina y se inhibe por succinato, coenzima A, N-acetil-L-aspartato y N-acetil-L-glutamato. Véase, por ejemplo, Shigesada K, Tatibana M, *N-acetylglutamate synthetase from rat-liver mitochondria. Partial purification and catalytic properties. Eur J Biochem.* 1978; 84:285-291. doi: 10.1111/j.14321033.1978. tb12167.x. De forma similar, la conversión de glutamina en 55 glutamato puede estar catalizada por enzimas, que incluyen glutaminasa (GLS/GLS2), fosforibosil pirofósforo amidotransferasa (PPAT) y glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa (GFPT1 y GFPT2). Véase, por ejemplo, Holmes E, Wyngaarden J, Kelley W, *Human glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase. Two molecular forms interconvertible by purine ribonucleotides and phosphoribosylpyrophosphate. J Biol Chem* 1973;248:6035-6040, and Hu C, et al. *Molecular enzymology of mammalian Delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase. Alternative Splice donor Utilization Generates Isoforms with Different Sensitivity to Ornithine Inhibition. J Biol Chem.* 1999;274:6754-6762. doi:10.1074/jbc.274.10.6754.

60 Se sabe que la glutamina, que sirve como precursor del glutamato, protege al organismo frente al agotamiento de nutrientes, el estrés oxidativo y el estrés tumoral. Véase, por ejemplo, Shanware N, et al., *Glutamine: pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance. J Mol Med (Berl)* 2011;89:229-236. doi: 10.1007/s0010901107319. Existen informes que demuestran que el amoníaco liberado a partir de la glutamina por la acción de las glutaminasas regula

la autofagia en las células cancerosas mediante un proceso conocido como glutaminolisis. Véase, por ejemplo, Eng C, *et al.*, (2010) *Ammonia derived from glutaminolysis is a diffusible regulator of autophagy*. *Sci Signal* 3:ra31. En las células cancerosas, la glutaminolisis puede servir de combustible para el crecimiento y la proliferación celular a través de la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos y aminoácidos. Véase, por ejemplo, Benjamin D, *et al.*, *Global profiling strategies for mapping dysregulated metabolic pathways in cancer*. *Cell Metab*. 2012;16:565-577. doi: 10.1016/j.cmet.2012.09.013. La expresión de glutaminasa puede estar regulada por el factor de transcripción, c-Myc, que a su vez regula la proliferación y la muerte celular en las células de cáncer de próstata humano. Véase, por ejemplo, Gao P, *et al.*, *c-Myc suppression of miR23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism*. *Nature*. 2009;458:762-765. doi: 10.1038/nature07823. En los tumores cerebrales, como los gliomas, se ha demostrado que las células de los gliomas pueden liberar un exceso de glutamato en el espacio extracelular, lo que provoca epilepsia o convulsiones relacionadas con el tumor. Véase, por ejemplo, Simon M, von Lehe M, *Glioma-related seizures: glutamate is the key*. *Nat Med*. 2011;17:1190-1191. doi: 10.1038/nm.2510. También se ha sugerido que la liberación de glutamato promueve la proliferación celular, la invasión celular y la necrosis tumoral en el glioblastoma. Véase, por ejemplo, Schunemann D, *et al.*, *Glutamate promotes cell growth by EGFR signaling on U87MG human glioblastoma cell line*. *Pathol Oncol Res*. 2010;16:285-293. doi: 10.1007/s1225300992234. Se puede encontrar más información sobre el metabolismo del glutamato y la glutamina en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Yelamanchi S., *et al.*, *A pathway map of glutamate metabolism*, *J Cell Commun Signal*. marzo de 2016: 10(1):69-76. Doi10.1007/s12079-015-0315-5, y Chen L y Hengmin C, *Targeting Glutamine Induces Apoptosis: A Cancer Therapy Approach*, *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 22830-22855; doi:10.3390/ijms160922830.

20 Los documentos WO 2016/140879 A1, US 2015045401 A1 y WO 2013/138753 A1 describen cada uno composiciones farmacéuticas que comprenden profármacos de riluzol.

25 El riluzol (6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina) es un producto farmacéutico que se ha utilizado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Recientemente, se ha demostrado que el riluzol tiene otros beneficios clínicos. Por ejemplo, el riluzol administrado por vía oral dosificado dos veces al día a una dosis total de 100 mg la día puede aliviar o tratar los síntomas y trastornos neuropsiquiátricos, tales como trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión refractaria, ansiedad obsesiva compulsiva y similares. Véase, por ejemplo, *Riluzole Augmentation in Treatment-refractory Obsessive-compulsive Disorder*, Universidad de Yale (2016) Obtenido de <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Número de identificación NCT00523718). Asimismo, existen indicios de que el riluzol puede tener efectos antineoplásicos. Véase, por ejemplo, *Riluzole in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery*, Universidad de Rutgers (2013) Obtenido de <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Número de identificación NCT00866840).

35 Los cánceres humanos albergan numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, que generan neoantígenos potencialmente reconocibles por el sistema inmunitario. Véase, por ejemplo, Sjöblom *et al.* (2006) *Science* 314:268-74. El sistema inmunitario adaptativo, compuesto por los linfocitos T y B, tiene un poderoso potencial antineoplásico, con una amplia capacidad y exquisita especificidad para responder a diversos antígenos tumorales. Además, el sistema inmunitario demuestra una considerable plasticidad y un componente de memoria. El aprovechamiento de 40 estos atributos del sistema inmunitario adaptativo hace que la inmunoterapia sea única entre las modalidades actuales de tratamiento del cáncer.

45 La inmunoterapia contra el cáncer incluye estrategias que mejoran las respuestas inmunitarias antitumorales mediante transferencia adoptiva de células efectoras activadas, inmunización contra antígenos relevantes o proporcionar agentes inmunoestimuladores no específicos, tales como citocinas. La inmunoterapia del cáncer también incluye los inhibidores de la vía de los puntos de control inmunitarios, que han proporcionado nuevas estrategias inmunoterapéuticas para el tratamiento del cáncer, lo que incluye, por ejemplo, inhibidores que se dirigen al receptor de muerte programada-1 (PD-1) y bloquean la vía del ligando PD-1/PD-1 inhibidor y el receptor del antígeno linfocitario T citotóxico-4 (CTLA-4).

50 PD-1 es un receptor de puntos de control inmunitario clave expresado por los linfocitos T y B activados y participa en la inmunosupresión. PD-1 es un miembro de la familia de receptores de CD28, que incluye CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 y BTLA. Se han identificado dos ligandos de glicoproteína de la superficie celular para PD-1, ligando de muerte programada-1 (PD-L1) y ligando de muerte programada-2 (PD-L2), que se expresan en las células presentadoras de antígeno, así como en muchos cánceres humanos, y se ha demostrado que regulan negativamente la activación de los linfocitos T y la secreción de citocinas tras la unión a PD-1. La inhibición de la interacción entre PD-1 y PD-L1 media una potente actividad antitumoral en modelos preclínicos (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos 8.008.449 y 7.943.743), y se ha estudiado el uso de inhibidores de anticuerpos de la interacción entre PD-1 y PD-L1 para el tratamiento del cáncer en ensayos clínicos. Véase, por ejemplo, Topalian S, *et al.*, *Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate antitumor immunity*. *Curr Opin Immunol* (2012) 24:207-212; Pardoll D, *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. *Nature Reviews Cancer* (2012) 12: 252-264.

65 Nivolumab (comercializado por Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, Nueva Jersey, EE. UU. con el nombre comercial "OPDIVO™", también conocido como 5C4, BMS-936558, MDX-1106 u ONO-4538) es un anticuerpo IgG4 completamente humano inhibidor del punto de control inmunitario PD-1 (S228P) que impide de manera selectiva la interacción con ligandos de PD-1 (PD-L1 y PD-L2), de modo que se bloquea la desregulación de las funciones de los

linfocitos T antitumorales. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos n.º 8.008.449; Wang *et al.* (2014); véase también <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (consultado por última vez: 25 de abril de 2017).

5 Pembrolizumab (comercializado por Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE. UU. con el nombre comercial "KEYTRUDA™", también conocido como lambrolizumab, y MK-3475) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido contra el receptor de superficie celular humano PD-1. Se describe pembrolizumab, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos n.º 8.354.509 y 8.900.587; véase también <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=539833> (consultado por última vez: 25 de abril de 2017).

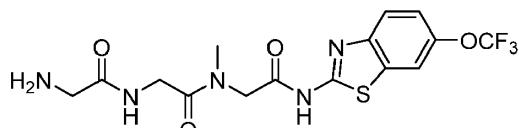
10 Ipilimumab (comercializado por Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, Nueva Jersey, EE. UU. con el nombre comercial "YERVOY™") es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que bloquea la unión de CTLA-4 a sus ligandos B7, estimulando de este modo la activación de los linfocitos T y mejorando la supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado. El ipilimumab se describe, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos n.º 6.984.720; véase también <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=38447> (consultado por última vez: 25 de abril de 2017).

15 15 Entre los ejemplos de otras estrategias terapéuticas contra el cáncer con agentes antineoplásicos dirigidos a la inmunidad se encuentran otros anticuerpos dirigidos a diversos receptores, así como péptidos, proteínas, moléculas pequeñas, adyuvantes, citocinas, virus oncolíticos, vacunas, moléculas biespecíficas y agentes terapéuticos celulares. Véase, por ejemplo, Ott P, *et al. Combination immunotherapy: a road map Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2017) 5:16 doi: 10.1186/s40425-017-0218-5, y Hoos A, *Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations, Nat Rev Drug Discov.* abril de 2016;15(4):235-47. doi: 10.1038/nrd.2015.35.

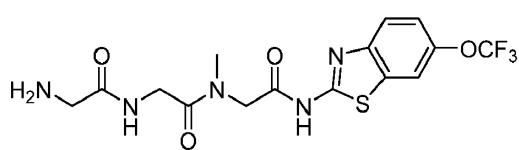
20 25 A pesar de los beneficios que los pacientes han recibido mediante el tratamiento del cáncer por inmunoterapia, se desean mejoras. Por ejemplo, se desean respuestas mejoradas en los pacientes en áreas como, por ejemplo, la supervivencia global, la calidad de vida, la tasa de remisión global, la duración de la remisión, la supervivencia libre de progresión, el resultado notificado por el paciente, la enfermedad residual mínima o la respuesta inmunitaria.

Sumario de la invención

30 30 Se reivindica una inmunoterapia combinada que tiene un modulador del glutamato y un agente inmunoterápico antineoplásico para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita, en donde el agente inmunoterápico antineoplásico es un inhibidor de puntos de control seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1, y en donde el modulador del glutamato tiene la siguiente fórmula:



También se reivindica un kit para su uso en un método de tratamiento de un paciente afectado de cáncer, comprendiendo el kit: (a) un agente inmunoterápico antineoplásico, en donde el agente inmunoterápico antineoplásico es un inhibidor del punto de control seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1; (b) agente modulador del glutamato que tiene la siguiente fórmula:



40 45 y (c) instrucciones para administrar el agente inmunoterápico antineoplásico en combinación con el agente modulador del glutamato para el uso.

50 En el presente documento se describen varios aspectos, realizaciones y ejemplos que pueden reivindicarse o no. Los aspectos, realizaciones y ejemplos que no se reivindiquen se presentan en el presente documento para aportar el contexto y la comprensión de la materia que se reivindica. Los métodos de tratamiento del cáncer descritos en el presente documento solo forman parte de la materia reivindicada en la medida en que el tratamiento combinado reivindicado es para su uso en dichos métodos. No se reivindican los demás métodos de tratamiento descritos en el presente documento.

55 Por virtud de la presente invención, ahora puede ser posible proporcionar tratamientos inmunoncológicos más eficaces a los pacientes. Los pacientes pueden experimentar una respuesta mejorada en una o más áreas, entre las que se incluyen, por ejemplo, la supervivencia global, la calidad de vida, la tasa de remisión global, la duración de la remisión, la supervivencia libre de progresión, el resultado notificado por el paciente, la enfermedad residual mínima o la respuesta inmunitaria.

En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesite, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador del glutamato y de un agente inmunoterápico antineoplásico.

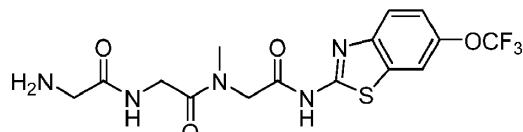
5 En un aspecto, el modulador del glutamato es un agente que promueve la modulación, la regulación, la atenuación o la potenciación de: (i) un receptor de glutamato ionotrópico; (ii) un receptor de glutamato metabotrópico; o (iii) un transportador de glutamato. En un aspecto, el modulador del glutamato es un agente que inhibe la liberación de glutamato. En un aspecto, el modulador del glutamato es un agente que modula, regula, atenúa o potencia el metabolismo del glutamato o la glutamina. En un aspecto, el receptor de glutamato ionotrópico se selecciona entre NMDA, AMPA y kainita. En un aspecto, el receptor de glutamato metabotrópico es uno o más de: un receptor del grupo 1 seleccionado entre mGluR1 y mGluR5; un receptor del grupo II seleccionado entre mGluR2 y mGluR3; o un receptor del grupo III seleccionado entre mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8. En un aspecto, el transportador de glutamato se expresa en la glía o en las neuronas.

10 15 En un aspecto, el modulador del glutamato se selecciona entre riluzol, memantina, n-acetilcisteína, amantadina, topiramato, pregabalina, lamotrigina, ketamina, s-ketamina, AZD8108, AZD 6765 (lanicemina), BHV-4157 (trigriluzol), dextrometorfano, AV-101, CERC-301, GLY-13 y sales, profármacos o análogos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 25 En un aspecto, el agente inmunoterápico antineoplásico se selecciona entre anticuerpos, péptidos, proteínas, moléculas pequeñas, adyuvantes, citocinas, virus oncolíticos, vacunas, moléculas biespecíficas y agentes terapéuticos celulares. En un aspecto, el agente inmunoterápico antineoplásico es un inhibidor de puntos de control. En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de un receptor de puntos de control seleccionado entre PD-1, PD-L1 y CTLA-4. En un aspecto, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 seleccionado entre nivolumab, pembrolizumab y pidilzumab. En un aspecto, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 seleccionado entre BMS-936559, durvalumab, atezolizumab, avelumab y MDX-1105. En un aspecto, el inhibidor de PD-L1 es un péptido. En un aspecto, el inhibidor de CTLA-4 es un anticuerpo anti-CTLA-4 seleccionado entre ipilimumab y tremelimumab.

30 En un aspecto de la invención, el modulador del glutamato y el agente inmunoterápico antineoplásico tienen la capacidad de proporcionar una relación de supervivencia en ratones de al menos 2,0 en el día 60 (MSR₆₀).

35 En un aspecto, se proporciona un método para modular el glutamato en un paciente que está siendo tratado con un agente inmunoterápico antineoplásico que comprende poner en contacto un receptor de glutamato o un transportador de glutamato en el paciente con un agente modulador del glutamato en un momento próximo al tratamiento con el agente inmunoterápico antineoplásico. En un aspecto, el agente modulador del glutamato es riluzol. En un aspecto, el riluzol se administra por vía intravenosa, intramuscular, parenteral, sublingual, nasal u oral. En un aspecto, el riluzol se administra en forma de un profármaco. En un aspecto, el profármaco tiene la siguiente fórmula:



45 En un aspecto, la puesta en contacto del receptor de glutamato o del transportador de glutamato con el agente modulador del glutamato se realiza antes, simultáneamente o después del tratamiento con el agente inmunoterápico antineoplásico. En un aspecto, el tiempo aproximado es en el plazo de una (1) semana desde el tratamiento con el agente inmunoterápico antineoplásico.

50 En un aspecto, se proporciona un método para sensibilizar a un paciente afectado de cáncer que está siendo tratado con un agente inmunoterápico antineoplásico, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente modulador del glutamato en un momento próximo al tratamiento con el agente inmunoterápico antineoplásico. En un aspecto, la sensibilización promueve una mayor eficacia antitumoral. En un aspecto, la eficacia antitumoral mejorada se mide por una mayor tasa de remisión objetiva o una mayor duración de la remisión del paciente.

55 60 En un aspecto, la mayor eficacia antitumoral promueve un aumento de la supervivencia global del paciente. En un aspecto, el paciente presenta una supervivencia global de al menos aproximadamente 10 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 13 meses, al menos aproximadamente 14 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 16 meses, al menos aproximadamente 17 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 19 meses, al menos aproximadamente 20 meses, al menos aproximadamente 21 meses, al menos aproximadamente 22 meses, al menos aproximadamente 23 meses, al menos aproximadamente 2 años, al menos aproximadamente 3 años, al menos aproximadamente 4 años o al menos aproximadamente 5 años después de la administración inicial del agente inmunoterápico antineoplásico. En un aspecto, la supervivencia global es al menos aproximadamente 1,1 veces, al

menos aproximadamente 1,2 veces, al menos aproximadamente 1,3 veces, al menos aproximadamente 1,4 veces, al menos aproximadamente 1,5 veces, al menos aproximadamente 2,0 veces, al menos aproximadamente 3,0 veces o al menos aproximadamente 3,0 veces la supervivencia global de un paciente tratado con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inmunoterápico antineoplásico pero sin un agente modulador del glutamato.

5 En un aspecto, se proporciona un método para mejorar una respuesta en un paciente afectado por un cáncer que está siendo tratado con un agente inmunoterápico antineoplásico que comprende la administración al paciente que lo necesita, una cantidad eficaz del agente inmunoterápico antineoplásico y riluzol o un profármaco del mismo. En un aspecto, el agente inmunoterápico antineoplásico es un inhibidor de puntos de control. En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de un receptor de puntos de control seleccionado entre PD-1, PD-L1 y CTLA-4. En un aspecto, se trata además al paciente con un anticuerpo seleccionado entre un anticuerpo anti-LAG3, un anticuerpo anti-CD137, un anticuerpo anti-KIR, un anticuerpo anti-TGFp, un anticuerpo anti-IL-10, un anticuerpo anti-B7-H4, un anticuerpo anti-ligando de Fas, un anticuerpo anti-CXCR4, un anticuerpo anti-mesotelina, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-CD27, un anticuerpo anti-GITR, un anticuerpo anti-OX40 o cualquier combinación de los mismos. En un aspecto, se trata además al paciente con radioterapia, quimioterapia, una vacuna, una citocina, un inhibidor de tirosina cinasa, un inhibidor anti-VEGF, un inhibidor de IDO, un inhibidor de IDO1, un inhibidor de TGF-beta o una combinación de los mismos.

20 En un aspecto de la invención, el cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículos, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas, incluida leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del SNC, linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, 30 sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por el amianto, y cualquier combinación de los mismos.

35 En un aspecto, la respuesta mejorada es una o más de la supervivencia global, la calidad de vida, la tasa de remisión global, la duración de la remisión, la supervivencia libre de progresión, el resultado notificado por el paciente, la enfermedad residual mínima o la respuesta inmunitaria.

En un aspecto, se proporciona un kit para tratar a un paciente afectado por el cáncer, comprendiendo el kit:

40 (a) un agente inmunoterápico antineoplásico; y
 (b) instrucciones para administrar el agente inmunoterápico antineoplásico en combinación con un agente modulador del glutamato en los métodos descritos en el presente documento. En un aspecto, el agente inmunoterápico antineoplásico se selecciona entre nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab, ipilimumab y tremelimumab.

45 En un aspecto, se proporciona un kit para tratar a un paciente afectado por el cáncer, comprendiendo el kit:

50 (a) un agente modulador del glutamato; y
 (b) instrucciones para administrar el agente modulador del glutamato en combinación con un agente inmunoterápico antineoplásico en los métodos descritos en el presente documento. En un aspecto, el agente modulador del glutamato es riluzol o un profármaco del mismo

Estos y otros aspectos y características de la invención serán evidentes a partir de la figura y la descripción detallada.

Descripción del dibujo

55 La figura 1 ilustra los resultados del ensayo descrito en el ejemplo 1, que muestra la supervivencia en un modelo animal de glioblastoma que analiza un profármaco de riluzol (BHV-4157), un anticuerpo anti-PD-1, solos y en combinaciones con un control.

60 Descripción detallada de la invención

65 La siguiente descripción detallada se proporciona para ayudar a los expertos en la materia a poner en práctica la presente invención. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. La terminología utilizada en la descripción es solo para describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

Como se usa en la presente solicitud, excepto que se indique expresamente lo contrario en el presente documento, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado que se establece a continuación. Se establecen definiciones adicionales en toda la solicitud. En los casos en que un término no se define específicamente en el presente documento, los expertos en la materia le dan un significado reconocido en la técnica al aplicar ese término en contexto a su uso al describir la presente invención.

5 Los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o 10 más de un elemento.

15 El término "aproximadamente" se refiere a un valor o composición que se encuentra dentro de un intervalo de error aceptable para el valor o composición particular, según lo determine un experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor o la composición, es decir, de las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar aproximadamente 1 o más de 1 desviación típica según la práctica en la técnica. Como alternativa, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 10 % o el 20 % (es decir, $\pm 10\%$ o $\pm 20\%$). Por ejemplo, aproximadamente 3 mg puede incluir cualquier número entre 2,7 mg y 3,3 mg (para el 10 %) o entre 2,4 mg y 3,6 mg (para el 20 %). Además, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, los términos pueden significar hasta un orden de magnitud o hasta 5 veces un valor. Cuando se 20 proporcionan valores o composiciones particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se especifique otra cosa, se debe asumir que el significado de "aproximadamente" está dentro de un intervalo de error aceptable para ese valor o composición en particular.

25 El término "ELA" se refiere a la esclerosis lateral amiotrófica.

30 El término "administrar" se refiere a la introducción física de una composición que comprende un agente terapéutico a un sujeto, usando cualquiera de los diversos métodos y sistemas de liberación conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las vías de administración de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1, puede incluir las vías de administración intravenosa, intramuscular, 35 subcutánea, intraperitoneal, espinal u otras vías parenterales, por ejemplo, mediante inyección o infusión. La expresión "administración parenteral", tal como se usa en el presente documento, significa modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, normalmente, mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, 40 intraespinal, epidural e intraesternal, así como electroporación *in vivo*. En algunas realizaciones, se administran agentes inmunoterápicos antineoplásicos, por ejemplo, inhibidores de puntos de control inmunitarios, por una vía no parenteral, en algunas realizaciones, por vía oral. Las vías de administración típicas para los moduladores del glutamato, por ejemplo, riluzol, puede incluir bucal, intranasal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral, rectal, sublingual, tópica, transdérmica o vaginal. La administración también se puede realizar, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces y/o durante uno o más períodos prolongados y puede ser una dosis terapéuticamente eficaz o una dosis 45 subterapéutica.

50 El término anticuerpo "anti-antígeno" se refiere, sin limitación, a un anticuerpo que se une específicamente al antígeno. Por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 se une específicamente a PD-1 y un anticuerpo anti-CTLA-4 se une 45 específicamente a CTLA-4.

55 La expresión "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo (también denominada "fragmento de unión a antígeno") se refiere, sin limitación, a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente al antígeno unido al anticuerpo completo.

60 El término "anticuerpo" (Ac) se refiere, sin limitación, a una glucoproteína inmunoglobulina que se une específicamente a un antígeno y comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, o una porción de unión a antígeno de la misma. Cada cadena H comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios constantes, C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como V_L) y una región constante de cadena ligera. La 65 región constante de cadena ligera comprende un dominio constante, C_L . Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR, del inglés "framework regions"). Cada V_H y V_L comprende tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen un dominio de unión que interacciona con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del hospedador, incluidas diversas células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema del complemento clásico.

- Una inmunoglobulina puede provenir de cualquiera de los isótipos habitualmente conocidos, incluidos, pero sin limitación, IgA, IgA secretora, IgG e IgM. Las subclases de IgG también son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen, pero sin limitación, las IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas. "Isotipo" se refiere, sin limitación, a la clase o subclase de anticuerpo (por ejemplo, IgM o IgG1) que está codificada por los genes de la región constante de cadena pesada. En determinadas realizaciones, uno o más aminoácidos del isotipo se pueden mutar para alterar la función efectora. El término "anticuerpo" incluye, a modo de ejemplo, tanto Ac de origen natural como de origen no natural; Ac monoclonales y policlonales; Ac químicos y humanizados; Ac humanos y no humanos; Ac completamente sintéticos; y anticuerpos monocatenarios. Un anticuerpo no humano puede humanizarse por métodos recombinantes para reducir su inmunogenicidad en el ser humano. Cuando no se indique expresamente, y a menos que el contexto indique lo contrario, el término "anticuerpo" también incluye un fragmento de unión a antígeno o una porción de unión a antígeno de cualquiera de las inmunoglobulinas mencionadas anteriormente e incluye un fragmento o porción monovalente y uno divalente y un anticuerpo monocatenario.
- El término "ABC" (área bajo la curva) se refiere a la cantidad total de fármaco absorbida o a la que se expone un sujeto. En general, la ABC se puede obtener a partir del método matemático en una gráfica de la concentración del fármaco en el sujeto a lo largo del tiempo hasta que la concentración sea insignificante. El término "ABC" (área bajo la curva) también podría referirse al ABC parcial a intervalos de tiempo especificados (como puede ser el caso con la absorción sublingual que aumentaría el ABC en intervalos de tiempo anteriores).
- El término "cáncer" se refiere a un amplio grupo de diversas enfermedades caracterizadas por el crecimiento no controlado de células anormales en el organismo. La división y el crecimiento celular no regulados dan como resultado la formación de tumores malignos que invaden los tejidos vecinos y también pueden formar metástasis en partes distantes del cuerpo a través del sistema linfático o del torrente sanguíneo. "Cáncer" incluye cánceres primarios, metastásicos y recurrentes, así como una afección precancerosa, es decir, un estado de morfología desordenada de las células que se asocia con un mayor riesgo de cáncer. El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, las siguientes enfermedades proliferativas: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma adrenocortical, cánceres de la infancia, cánceres relacionados con el SIDA, sarcoma de Kaposi, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma primario del SNC, cáncer de ano, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, familia de tumores del sarcoma de Ewing, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma del tronco encefálico, tumor teratoideo/rabdoide atípico, tumores embrionarios, tumores de células germinales, craneofaringioma, ependimoma, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, tumor carcinoide, carcinoma gastrointestinal, tumores cardíacos (del corazón), linfoma primario, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide y síndrome de Sézary, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de las trompas de Falopio, histiocitoma fibroso del hueso, maligno y osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, ovárico, testicular, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, de riñón, de células renales, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, linfoblástica aguda (LLA), mieloide aguda (LMA), linfocítica crónica (LLC), mielógena crónica (LMC), tricoleucemia, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado (primario), cáncer de pulmón, no microcítico, microcítico, linfoma, de Hodgkin, no Hodgkin, macroglobulinemia, de Waldenström, cáncer de mama masculino, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media que implica al gen NUT, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, crónica (LMC), leucemia mieloide, aguda (LMA), mieloma, múltiple, neoplasias mieloproliferativas, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer de labio y orofaringe, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, tumor de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, tumores neuroendocrinos pancreáticos (tumores de células de islotes), papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma primario del SNC, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdiosarcoma, cáncer de la glándula salival, rhabdiosarcoma, uterino, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, cáncer de estómago (gástrico) metastásico, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, con tumor primario desconocido, uréter y pelvis renal, cáncer de células transicionales, cáncer de uretra, cáncer de útero, endometrial, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström y tumor de Wilms.

La expresión "anticuerpo quimérico" se refiere, sin limitación, a un anticuerpo en el que las regiones variables proceden de una especie y las regiones constantes proceden de otra especie, tal como un anticuerpo en el que las regiones variables proceden de un anticuerpo de ratón y las regiones constantes proceden de un anticuerpo humano.

- 5 El término "Cmáx" se refiere a una concentración máxima de un fármaco en sangre, suero, un compartimento o área de prueba especificada de un sujeto entre la administración de una primera dosis y la administración de una segunda dosis. El término Cmáx también podría referirse a las proporciones normalizadas de la dosis si se especifica.
- 10 La expresión "antígeno de linfocitos T citotóxicos 4" (CTLA-4) se refiere a un receptor inmunoinhibidor que pertenece a la familia de CD28. CTLA-4 se expresa exclusivamente en linfocitos T *in vivo*, y se une a dos ligandos, CD80 y CD86 (también llamados B7-1 y B7-2, respectivamente). El término "CTLA-4" incluye CTLA-4 humano (hCTLA-4), variantes, isoformas y homólogos de especies de hCTLA-4, y análogos que tienen al menos un epítopo común con hCTLA-4. La secuencia completa de hCTLA-4 se puede encontrar con el n.º de registro de GenBank AAB59385.
- 15 La expresión "intervalo de dosificación" se refiere a la cantidad de tiempo que transcurre entre las múltiples dosis de una formulación divulgada en el presente documento que se administra a un sujeto. El intervalo de dosificación se puede indicar como intervalos.
- 20 La expresión "frecuencia de dosificación" se refiere a la frecuencia de administración de dosis de una formulación divulgada en el presente documento en un tiempo determinado. La frecuencia de dosificación se puede indicar como el número de dosis por tiempo determinado, por ejemplo, una vez a la semana o una vez cada dos semanas.
- 25 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a aquella cantidad que sea suficiente para obtener el resultado deseado. La cantidad eficaz variará según el sujeto y el estado de la enfermedad a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración, y puede determinarla de forma rutinaria por un experto en la materia.
- 30 La expresión "dosis plana" se refiere a una dosis que se administra a un paciente sin tener en cuenta su peso o su superficie corporal (BSA). Por lo tanto, la dosis plana no se proporciona como una dosis en mg/kg, sino más bien como una cantidad absoluta del agente (por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-1). Por ejemplo, una persona de 60 kg y una persona de 100 kg recibirían la misma dosis del anticuerpo (por ejemplo, 240 mg de un anticuerpo anti-PD-1).
- 35 La expresión "dosis fija" con respecto a una composición de la invención se refiere a que dos o más agentes terapéuticos diferentes en una sola composición están presentes en la composición en proporciones particulares (fijas) entre sí. En algunas realizaciones, la dosis fija se basa en el peso (por ejemplo, mg) de los agentes terapéuticos. En determinadas realizaciones, la dosis fija se basa en la concentración (por ejemplo, mg/ml) de dos anticuerpos. En algunas realizaciones, la proporción es al menos aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:70, aproximadamente 1:80, aproximadamente 1:90, aproximadamente 1:100, aproximadamente 1:120, aproximadamente 1:140, aproximadamente 1:160, aproximadamente 1:180, aproximadamente 1:200, aproximadamente 200:1, aproximadamente 180:1, aproximadamente 160:1, aproximadamente 140:1, aproximadamente 120:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1 o aproximadamente 2:1 mg de primer anticuerpo frente a mg de segundo anticuerpo. Por ejemplo, la proporción de 3:1 de un primer anticuerpo y un segundo anticuerpo puede significar que un vial puede contener aproximadamente 240 mg del primer anticuerpo y 80 mg del segundo anticuerpo o aproximadamente 3 mg/ml del primer anticuerpo y 1 mg/ml del segundo anticuerpo.
- 50 La expresión "anticuerpo humano" (AcMHu) se refiere, sin limitación, a un anticuerpo que tiene regiones variables en las que las regiones tanto marco como CDR proceden de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Además, en caso de que el anticuerpo contenga una región constante, la región constante también procede de las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*). Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que secuencias de CDR procedentes de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias marco humanas. Las expresiones anticuerpos "humanos" y anticuerpos "totalmente humanos" se usan indistintamente.
- 55 Un "anticuerpo humanizado" se refiere, sin limitación, a un anticuerpo en el que algunos, la mayoría o todos los aminoácidos fuera de los dominios CDR de un anticuerpo no humano se reemplazan por aminoácidos correspondientes procedentes de inmunoglobulinas humanas. En una realización de una forma humanizada de un anticuerpo, algunos, la mayoría o todos los aminoácidos fuera de los dominios CDR se han reemplazado por

- 5 aminoácidos de inmunoglobulinas humanas, mientras que algunos, la mayoría o todos los aminoácidos dentro de una o más regiones CDR permanecen sin cambios. Son admisibles pequeñas adiciones, eliminaciones, inserciones, sustituciones o modificaciones de aminoácidos en tanto que no supriman la capacidad del anticuerpo para unirse a un antígeno particular. Un anticuerpo "humanizado" conserva una especificidad antigenica similar a la del anticuerpo original.
- 10 Las expresiones "agente inmunoterápico antineoplásico", "agente inmunoterápico", y "agente de inmuno-oncología" se refieren a un agente que no ataca directamente a un tumor, sino que moviliza el sistema inmunitario mediante la inmunidad adaptativa o innata de un sujeto, y dichos agentes abarcan una amplia gama de agentes, lo que incluye, por ejemplo, anticuerpos, péptidos, proteínas, moléculas pequeñas, adyuvantes, citocinas, virus oncolíticos, vacunas, moléculas biespecíficas y terapias celulares. El agente inmunoterápico antineoplásico incluye cualquier agente que se dirija al sistema inmunitario para producir un efecto terapéutico antineoplásico. Dichas dianas y agentes incluyen, pero sin limitación: anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4 u otras dianas de inmunoterapia o inhibidores del punto de control.
- 15 15 El término "inmunoterapia" se refiere al tratamiento de un sujeto afectado por o en riesgo de contraer o padecer una recurrencia de, una enfermedad mediante un método que comprende inducir, potenciar, suprimir o modificar de otro modo una respuesta inmunitaria.
- 20 20 La expresión patrón de respuesta "relacionado con la inmunidad" se refiere a un patrón de respuesta clínica con frecuencia observado en pacientes oncológicos tratados con agentes inmunoterápicos que producen efectos antitumorales mediante la inducción de respuestas inmunitarias específicas para el cáncer o la modificación de procesos inmunitarios nativos. Este patrón de respuesta se caracteriza por un efecto terapéutico beneficioso que sigue a un aumento inicial en la carga tumoral o la aparición de nuevas lesiones, que en la evaluación de los agentes quimioterapéuticos tradicionales se clasificarían como progresión de la enfermedad y serían sinónimo de fracaso del fármaco. Por consiguiente, la evaluación adecuada de los agentes inmunoterápicos puede requerir una monitorización a largo plazo de los efectos de estos agentes sobre la enfermedad diana.
- 25 30 Las expresiones "en combinación con" y "junto con" se refieren a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Por tanto, "en combinación con" o "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al sujeto.
- 35 40 Un "anticuerpo aislado" se refiere, sin limitación, a un anticuerpo que se encuentra sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigenicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a PD-1 está sustancialmente exento de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de PD-1). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a PD-1 puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de PD-1 de otras especies. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o sustancias químicas.
- 45 45 La expresión "anticuerpo monoclonal" ("AcM") se refiere, sin limitación, a una preparación de origen no natural de moléculas de anticuerpo con una sola composición molecular, es decir, moléculas de anticuerpo cuyas secuencias primarias son esencialmente idénticas y que muestran una especificidad y afinidad de unión únicas para un epítopo particular. Un AcM es un ejemplo de un anticuerpo aislado. Los AcM pueden producirse mediante técnicas de hibridoma, recombinantes, transgénicas o de otro tipo conocidas por los expertos en la materia.
- 50 55 La expresión "cociente de supervivencia del ratón", también conocido como "MSRx" se refiere a un valor calculado dividiendo: (i) el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con un agente inmunoterápico antineoplásico más un agente modulador del glutamato, entre (ii) el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con un agente inmunoterápico antineoplásico solo, de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 del presente documento en un período de tiempo de "x" número de días después de la implantación del tumor en los ratones. Por consiguiente, MSR_{60} se refiere al cociente de supervivencia del ratón en un tiempo de 60 días después de la implantación del tumor.
- 60 65 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal de uno o más de los compuestos o profármacos descritos en el presente documento que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos o gastrointestinales del tubo digestivo del paciente con el fin de promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas obtenidas a partir de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, según proceda. Las sales adecuadas incluyen aquellas procedentes de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre otros muchos ácidos y bases de sobre conocidos en la técnica farmacéutica.
- "Muerte programada-1 (PD-1)" se refiere a un receptor inmunoinhibidor que pertenece a la familia de CD28. PD-1 se expresa predominantemente en los linfocitos T previamente activados *in vivo* y se une a dos ligandos, PD-L1 y PD-L2. El término "PD-1", como se usa en el presente documento, incluye PD-1 humana (hPD-1), variantes, isoformas y homólogos de especies de hPD-1, y análogos que tienen al menos un epítopo común con hPD-1. La secuencia completa de hPD-1 se puede encontrar con el número de registro de GenBank U64863.

- 5 El "ligando de muerte programada-1 (PD-L1)" es uno de los dos ligandos glicoproteicos de la superficie celular para PD-1 (el otro es PD-L2) que regulan negativamente la activación de los linfocitos T y la secreción de citocinas al unirse a PD-1. El término "PD-L1", como se usa en el presente documento, incluye PD-L1 humano (hPD-L1), variantes, isoformas y homólogos de especies de hPD-L1, y análogos que tienen al menos un epítopo común con hPD-L1. La secuencia completa de hPD-L1 se puede encontrar con el número de registro de GenBank Q9NZQ7.
- 10 El término "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco que puede administrarse en una forma alterada o menos activa. El profármaco puede convertirse en la forma de fármaco activo en entornos fisiológicos por hidrólisis u otras vías metabólicas. Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.
- 15 La expresión "administración sublingual" se refiere a una vía de administración de un agente químico o un fármaco poniéndolo bajo la lengua de un sujeto.
- 20 Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a cualquier animal humano o no humano. La expresión "animal no humano" incluye, pero sin limitación, vertebrados, tales como primates no humanos, ovejas, perros y roedores tales como ratones, ratas y cobayas. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento.
- 25 La expresión "dosis subterapéutica" se refiere a una dosis de un agente terapéutico (por ejemplo, un anticuerpo o un modulador del glutamato) que es inferior a la dosis habitual o típica del agente terapéutico cuando se administra solo para el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, el cáncer). En algunos aspectos de la invención, una cantidad terapéuticamente eficaz puede incluir una dosis subterapéutica del agente inmunoterápico antineoplásico o del modulador del glutamato, o de ambos.
- 30 Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis terapéuticamente eficaz" y "dosis terapéuticamente efectiva" de un agente (también citado en ocasiones en el presente documento como "medicamento") se refiere a cualquier cantidad del agente que, cuando se usa sola o en combinación con otro agente, protege a un sujeto contra la aparición contra una enfermedad o promueve la regresión de la enfermedad evidenciada por una disminución en la gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento en la frecuencia y la duración de los períodos libres de síntomas de la enfermedad o la prevención del deterioro o la incapacidad debido a estar afectado por la enfermedad. Puede evaluarse la capacidad de un agente para promover la regresión de una enfermedad utilizando diversos métodos conocidos por un experto en la materia, tal como en sujetos humanos durante ensayos clínicos, en sistemas de modelos animales que predicen la eficacia en seres humanos o evaluando la actividad del agente en ensayos *in vitro*. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz previene el desarrollo o la reaparición del cáncer por completo. "Inhibir" el desarrollo o la recurrencia de un cáncer significa disminuir la probabilidad de desarrollo o recurrencia del cáncer o prevenir el desarrollo o la recurrencia del cáncer por completo.
- 40 40 El término "Tmáx" se refiere al tiempo o periodo tras la administración de un fármaco en el que se alcanza la concentración máxima (Cmáx) en sangre, suero, un compartimento especificado o el área de prueba de un sujeto.
- 45 El término "tratamiento" se refiere a cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un sujeto y puede incluir: (i) prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un sujeto que puede estar predisposto a la enfermedad o afección, pero aún no se ha diagnosticado que la padece; (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la afección; o (iii) mejorar o aliviar las afecciones causadas por la enfermedad, es decir, síntomas de la enfermedad. El tratamiento podría utilizarse en combinación con otras terapias estándar o solo. El tratamiento o "terapia" de un sujeto también incluye cualquier tipo de intervención o proceso realizado en, o la administración de un agente a, el sujeto con el objetivo de revertir, aliviar, mejorar, inhibir, ralentizar o prevenir la aparición, la progresión, el desarrollo, la gravedad o la recurrencia de un síntoma, complicación o afección o indicios bioquímicos asociados con una enfermedad.
- 55 55 La expresión "dosis basada en el peso" se refiere a una dosis que se administra a un paciente se calcula en función del peso del mismo. Por ejemplo, cuando un paciente de 60 kg de peso corporal requiere 3 mg/kg de un anticuerpo anti-PD-1 en combinación con 1 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4, se pueden extraer las cantidades adecuadas del anticuerpo anti-PD-1 (es decir, 180 mg) y el anticuerpo anti-CTLA-4 (es decir, 60 mg) a la vez a partir de una formulación de dosificación fija de proporción 3:1 de un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-CTLA-4.
- 60 60 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, el anticuerpo anti-PD-L1 o la porción de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal químérico, humanizado o humano o una porción del mismo. En determinadas realizaciones, para tratar a un sujeto humano, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otras realizaciones, para tratar a un sujeto humano, el anticuerpo es un anticuerpo humano. Pueden utilizarse anticuerpos de isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
- 65 65 Los inhibidores de puntos de control inmunitarios preferidos adecuados para su uso de acuerdo con la presente

- invención incluyen anticuerpos anti-PD-1 que se unen a PD-1 con alta especificidad y afinidad, bloquean la unión de PD-L1 e inhiben el efecto inmunosupresor de la vía de señalización de PD-1. En cualquiera de los métodos terapéuticos divulgados en el presente documento, un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 incluye una porción de unión a antígeno que se une al receptor de PD-1 o PD-L1, respectivamente, y muestra propiedades funcionales similares a las de los anticuerpos completos para inhibir la unión del ligando y regular positivamente el sistema inmunitario. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona entre los anticuerpos humanos 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 y 5F4 descritos en la patente de los Estados Unidos n.º 8.008.449. En otras realizaciones más, el anticuerpo anti-PD-1 es MEDI0608 (anteriormente AMP-514), AMP-224, o BGB-A317 o pidilizumab (CT-011).
- 5 Los anticuerpos anti-PD-1 utilizables de acuerdo con la presente invención también incluyen anticuerpos aislados que se unen específicamente a PD-1 humana y compiten de forma cruzada por la unión a la PD-1 humana con otro anticuerpo, por ejemplo, nivolumab. La capacidad de los anticuerpos para competir de forma cruzada por la unión a un antígeno indica que estos anticuerpos se unen a la misma región del epítopo del antígeno y estéricamente impiden la unión de otros anticuerpos de competencia cruzada a esa región del epítopo particular. Se espera que estos anticuerpos de competencia cruzada tengan propiedades funcionales muy similares a las de dicho anticuerpo, por ejemplo, nivolumab, en virtud de su unión a la misma región epítópica de PD-1. Los anticuerpos que compiten de manera cruzada pueden identificarse fácilmente en función de su capacidad de competencia cruzada con dicho anticuerpo, por ejemplo, nivolumab, en ensayos estándar de unión a PD-1 como análisis Biacore, ensayos ELISA o 10 citometría de flujo (véase, por ejemplo, el documento WO 2013/173223). Para la administración a sujetos humanos, estos anticuerpos de competencia cruzada pueden ser anticuerpos químicos, o anticuerpos humanizados o humanos. Dichos AcM químicos, humanizados o humanos pueden prepararse y aislarse mediante métodos de sobra conocidos en la técnica.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Los anticuerpos anti-PD-1 utilizables en los métodos de la presente invención también incluyen porciones de unión a antígeno de los anticuerpos anteriores. La función de unión a antígeno de un anticuerpo puede realizarse mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados en la expresión "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios V_L , V_H , C_L y C_{H1} ; (ii) un fragmento $F(ab'')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y C_{H1} ; y (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un solo brazo de un anticuerpo.
- Pueden utilizarse anticuerpos de isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 de acuerdo con la presente invención. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno del mismo comprende una región constante de cadena pesada que es de un isotipo IgG1 o IgG4 humano. En otras realizaciones determinadas, la secuencia de la región constante de la cadena pesada de IgG4 del anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno del mismo contiene una mutación S228P que reemplaza un resto de serina en la región bisagra con el resto de prolina que normalmente se encuentra en la posición correspondiente en los anticuerpos de isotipo IgG1. Esta mutación, que está presente en nivolumab, evita el intercambio de brazos Fab con anticuerpos IgG4 endógenos, a la vez que se conserva la baja afinidad por la activación de los receptores Fc asociada a los anticuerpos IgG4 de tipo silvestre. Véase, por ejemplo, Wang *et al.* (2014). En otras realizaciones adicionales, el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera que es una región constante kappa o lambda humana. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno del mismo es un AcM o una porción de unión a antígeno del mismo.
- Los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 están dirigidos a la misma vía de señalización y en ensayos clínicos se ha demostrado que muestran niveles de eficacia similares en diversos cánceres, incluido el RCC. Véase, por ejemplo, Brahmer *et al.* (2012) *N Engl J Med* 366:2455-65; Topalian *et al.* (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; el documento WO 2013/173223). Por consiguiente, un anticuerpo anti-PD-L1 puede sustituirse por el anticuerpo anti-PD-1 en cualquiera de los métodos terapéuticos divulgados en el presente documento. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (anteriormente 12A4 o MDX-1105) (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos n.º 7.943.743; el documento WO 2013/173223). En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A (también conocido como RG7446). Véase, por ejemplo, Herbst *et al.* (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000 y resumen; patente de los Estados Unidos n.º 8.217.149. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736. Véase, por ejemplo, Khleif (2013) En: *Proceedings from the European Cancer Congress 2013*; del 27 de septiembre al 1 de octubre de 2013; Ámsterdam, Países Bajos. Resumen 802). En algunas realizaciones, un inhibidor de puntos de control inmunitario, por ejemplo, un antagonista anti-PD-1, usado en la presente invención es una proteína de fusión PD-1 Fc.
- Otros inhibidores de puntos de control inmunitarios son los anticuerpos anti-CTLA-4. Los anticuerpos anti-CTLA-4 se unen a CTLA-4 humano para interrumpir la interacción de CTLA-4 con un receptor B7 humano. Dado que la interacción de CTLA-4 con B7 transduce una señal que conduce a la inactivación de los linfocitos T que portan el receptor CTLA-4, la interrupción de la interacción induce, aumenta o prolonga efectivamente la activación de dichos linfocitos T, lo que a su vez induce, potencia o prolonga una respuesta inmunitaria.
- Los AcMHu que se unen específicamente a CTLA-4 con alta afinidad se han divulgado en las patentes de los Estados

Unidos n.º 6.984.720 y 7.605.238. Otros AcM anti-CTLA-4 se han descrito en, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos n.º 5.977.318, 6.051.227, 6.682.736 y 7.034.121. Se ha demostrado que los AcMHu dirigidos contra CTLA-4 divulgados en las patentes de los Estados Unidos n.º 6.984.720 y 7.605.238 tienen una o más de las siguientes características: (a) se unen específicamente a CTLA-4 con una afinidad de unión reflejada por una constante de asociación en el equilibrio (K_a) de al menos aproximadamente 10^7 M⁻¹, o aproximadamente 10^9 M⁻¹, o de aproximadamente 10^{10} M⁻¹ a 10^{11} M⁻¹ o más, tal como se determina por el análisis Biacore; (b) una constante de asociación cinética (k_a) de al menos aproximadamente 10^3 , aproximadamente 10^4 o aproximadamente 10^5 m⁻¹ s⁻¹; (c) una constante de disociación cinética (k_d) de al menos aproximadamente 10^3 , aproximadamente 10^4 o aproximadamente 10^5 m⁻¹ s⁻¹; y (d) inhibe la unión de CTLA-4 a B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86). Los anticuerpos antiCTLA-4 incluyen AcM que se unen específicamente a CTLA-4 humano y presentan al menos una, al menos dos o, en una realización, al menos tres de las características anteriores. En una realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab. El ipilimumab es un anticuerpo anti-CTLA-4 adecuado para su uso en los métodos divulgados en el presente documento. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que bloquea la unión de CTLA-4 a sus ligandos B7, estimulando de este modo la activación de los linfocitos T y mejorando preferentemente la supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer, por ejemplo, melanoma avanzado. Otro anticuerpo anti-CTLA-4 útil para los presentes métodos divulgados es tremelimumab (también conocido como CP-675.206). Tremelimumab es el anticuerpo monoclonal IgG2 humano anti-CTLA-4. Tremelimumab se describe, por ejemplo, en el documento WO2012/122444, la publicación de los Estados Unidos n.º 2012/263677 y el documento WO2007/113648 A2.

Los anticuerpos anti-CTLA-4 también incluyen anticuerpos aislados que se unen específicamente a CTLA-4 humano y compiten de manera cruzada por la unión a CTLA-4 con el ipilimumab o el tremelimumab o se unen a la misma región epitópica de CTLA-4 humano que ipilimumab o tremelimumab. En determinadas realizaciones, los anticuerpos que compiten de forma cruzada por la unión a CTLA-4 humano con ipilimumab o tremelimumab o que se unen a la misma región epitópica de CTLA-4 humano que ipilimumab o tremelimumab, son anticuerpos que comprenden una cadena pesada del isotipo IgG1 humano. Para la administración a sujetos humanos, estos anticuerpos con competencia cruzada son anticuerpos químicos, o anticuerpos humanizados o humanos. Los anticuerpos anti-CTLA-4 utilizables también incluyen porciones de unión a antígeno de los anticuerpos anteriores, como los fragmentos Fab, F(ab")₂, Fd o Fv.

También puede ser adecuado el uso de inhibidores del gen de activación de linfocitos-3 (LAG-3). LAG-3 incluye LAG-3 humano (hLAG-3), variantes, isoformas y homólogos de especies de hLAG-3, y análogos que tienen al menos un epítopo común con hLAG-3. La expresión "LAG-3 humano" se refiere a la secuencia de LAG-3 humano, tal como la secuencia de aminoácidos completa de LAG-3 humano que tiene el n.º de registro de Genbank NP_002277. La expresión "LAG-3 de ratón" se refiere a la secuencia de LAG-3 de ratón, tal como la secuencia de aminoácidos completa de LAG-3 de ratón que tiene el número de registro de Genbank NP_032505. LAG-3 también se conoce en la técnica como, por ejemplo, CD223. La secuencia de LAG-3 humano puede diferir de LAG-3 humano con número de registro de Genbank NP_002277 al tener, por ejemplo, mutaciones conservadas o mutaciones en regiones no conservadas y el LAG-3 tiene sustancialmente la misma función biológica que LAG-3 humano con el número de registro de Genbank NP_002277. Por ejemplo, una función biológica del LAG-3 humano es tener un epítopo en el dominio extracelular del LAG-3 que está unido específicamente por un anticuerpo de la presente divulgación o una función biológica del LAG-3 humano es la unión a las moléculas del MHC de clase II. Se han divulgado anticuerpos que se unen a LAG-3, por ejemplo, en el documento WO2015/042246 y en las publicaciones de los Estados Unidos n.º 2014/0093511 y 2011/0150892. Un anticuerpo LAG-3 ilustrativo que puede ser útil es 25F7 (descrito en la publicación de los Estados Unidos n.º 2011/0150892). Un anticuerpo de LAG-3 ilustrativo adicional es BMS-986016. Un anticuerpo anti-LAG-3 que puede ser útil compite de manera cruzada con 25F7 o BMS-986016. Un anticuerpo anti-LAG-3 que puede ser útil para la presente invención se une al mismo epítopo que 25F7 o BMS-986016. Un anticuerpo anti-LAG-3 puede comprender seis CDR de 25F7 o BMS-986016.

Puede ser adecuado utilizar agentes dirigidos a anti-CD 137. Los anticuerpos anti-CD 137 se unen específicamente a las células inmunitarias que expresan CD137 y las activan, estimulando una respuesta inmunitaria, en particular, una respuesta de linfocitos T citotóxicos, contra las células tumorales. Se han divulgado anticuerpos que se unen a CD137 en la publicación de los Estados Unidos n.º 2005/0095244 y las patentes de los Estados Unidos n.º 7.288.638, 6.887.673, 7.214.493, 6.303.121, 6.569.997, 6.905.685, 6.355.476, 6.362.325, 6.974.863 y 6.210.669. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD137 es urelumab (BMS-663513), descrito en la patente de los Estados Unidos n.º 7.288.638 (20H4.9-IgG4 [10C7 o BMS-663513]). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD137 es BMS-663031 (20H4.9-IgG1), descrito en la patente de los Estados Unidos n.º 7.288.638. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD137 es 4E9 o BMS-554271, descrito en la patente de los Estados Unidos n.º 6.887.673. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD137 es un anticuerpo divulgado en las patentes de los Estados Unidos n.º 7.214.493; 6.303.121; 6.569.997; 6.905.685; o 6.355.476. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD137 es 1D8 o BMS-469492; 3H3 o BMS-469497; o 3E1, descrito en la patente de los Estados Unidos n.º 6.362.325. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD137 es un anticuerpo divulgado en la patente concedida en los Estados Unidos n.º 6.974.863 (tal como 53A2). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD137 es un anticuerpo divulgado en la patente concedida en los Estados Unidos n.º 6.210.669 (como 1D8, 3B8 o 3E1). En algunas realizaciones, el anticuerpo es el PF-05082566 (PF-2566) de Pfizer. En otras realizaciones, un anticuerpo anti-CD 137 compite de forma cruzada con los anticuerpos anti-CD 137 divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CD137 se une al mismo epítopo que el anticuerpo anti-CD137 divulgado en el presente documento.

- Puede ser adecuado utilizar agentes dirigidos a KIR. Las expresiones "receptor similar a Ig asesino", "receptor inhibidor asesino" o "KIR", se refieren a una proteína o polipéptido codificado por un gen que es miembro de la familia de genes KIR o por un ADNc preparado a partir de dicho gen. Una revisión detallada de la familia de genes KIR, que incluye la nomenclatura de genes KIR y productos de genes KIR, y números de referencia de Genbank para KIR ilustrativos, es "The KIR Gene Cluster" de M. Carrington y P. Norman, disponible en el sitio web del NCBI llamado Bookshelf (accesible en ncbi.nlm.nih.gov/books). El término KIR incluye el KIR humano (hKIR), variantes, isoformas y homólogos de especies de hKIR, y análogos que tienen al menos un epítopo común con hKIR. Las secuencias de los genes KIR humanos y de los ADNc, así como sus productos proteicos, están disponibles en bases de datos públicas, incluido GenBank. Las entradas de GenBank ilustrativas no limitantes de KIR humanos tienen los siguientes números de registro: KIR2DL1: Número de registro de Genbank U24076, NM_014218, AAR16197 o L41267; KIR2DL2: Número de registro de Genbank U24075 o L76669; KIR2DL3: Número de registro de Genbank U24074 o L41268; KIR2DL4: Número de registro de Genbank X97229; KIR2DS 1: Número de registro de Genbank X89892; KIR2DS2: Número de registro de Genbank L76667; KIR2DS3: Número de registro de Genbank NM O 12312 o L76670 (variante de corte y empalme); KIR3DL1: Número de registro de Genbank L41269; y KIR2DS4: Número de registro de Genbank AAR26325. Un KIR puede comprender de 1 a 3 dominios extracelulares, y puede tener una cola citoplasmática larga (es decir, más de 40 aminoácidos) o corta (es decir, menos de 40 aminoácidos). KIR se describe más detalladamente en la publicación internacional n.º WO2014/055648. Se han divulgado ejemplos de anticuerpos anti-KIR en los documentos WO2014/055648, WO2005/003168, WO2005/009465, WO2006/072625, WO2006/072626, WO2007/042573, WO2008/084106, WO2010/065939, WO2012/071411 y WO2012/160448. Un anticuerpo anti-KIR que puede ser útil es lirilumab (también denominado BMS-986015, IPH2102, o la variante S241P de 1-7F9), divulgado en el documento WO2008/084106. Otro anticuerpo anti-KIR que puede ser útil para la presente invención es el 1-7F9 (también denominado IPH2101), descrito en el documento WO2006/003179.
- Puede ser adecuado utilizar agentes dirigidos a GITR. Los términos "GITR", "miembro 18 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral", "receptor de la familia TNFR inducible por activación" y "proteína relacionada con el TNFR inducido por glucocorticoides" se refieren a una proteína que es miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral. GITR está codificado por el gen TNFRSF18 en seres humanos. Es una proteína transmembrana de tipo I de 241 aminoácidos caracterizada por tres pseudorrepeticiones de cisteína en el dominio extracelular y protege de manera específica la apoptosis inducida por el receptor de linfocitos T, aunque no protege a las células frente a otras señales apoptóticas, incluido el desencadenamiento por Fas, el tratamiento con dexametasona o la irradiación UV. Véase, por ejemplo, Nocentini, G, *et al.* (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:6216-622). El término GITR incluye el GITR humano (hGITR), variantes, isoformas y homólogos de especies de hGITR, y análogos que tienen al menos un epítopo común con hGITR. Se han identificado tres isoformas de hGITR, todas las cuales comparten el mismo dominio extracelular, a excepción de su porción C-terminal. La variante 1 (número de registro NP_004186) consta de 241 aminoácidos y representa el transcripto más largo. Contiene un segmento codificante adicional que conduce a un desplazamiento de marco, en comparación con la variante 2. La proteína resultante (isoforma 1) contiene un extremo C distinto y más corto, en comparación con la isoforma 2. La variante 2 (número de registro NP_683699) codifica la proteína más larga (isoforma 2), que consta de 255 aminoácidos y es soluble. La variante 3 (n.º de registro NP_683700) contiene un segmento codificante adicional que conduce a un desplazamiento de marco, en comparación con la variante 2. La proteína resultante (isoforma 3) contiene un extremo C distinto y más corto, en comparación con la isoforma 2 y consta de 234 aminoácidos. La activación de GITR aumenta la proliferación y la función de los linfocitos T efectores, además de anular la supresión inducida por los linfocitos T reguladores activados. Además, la estimulación de GITR promueve la inmunidad antitumoral al aumentar la actividad de otras células inmunitarias, como las células NK, las células presentadoras de抗ígenos y los linfocitos B. Se han divulgado ejemplos de anticuerpos anti-GITR en los documentos WO2015/031667, WO2015/184099, WO2015/026684, WO2006/105021, las patentes de los Estados Unidos n.º 7.812.135 y 8.388.967 y las publicaciones de los Estados Unidos n.º 2009/0136494, 2014/0220002, 2013/0183321 y 2014/0348841. En una realización, un anticuerpo anti-GITR que puede ser útil es TRX518 (descrito en, por ejemplo, Schaer *et al.* *Curr Opin Immunol.* (2012) abr; 24(2): 217-224 y el documento WO2006/105021). En otra realización, un anticuerpo anti-GITR que puede ser útil es MK4166 o MK1248 y los anticuerpos descritos en el documento WO2011/028683 y en el documento U.S. 8.709.424, y que comprenden, por ejemplo, una cadena VH que comprende la SEQ ID NO: 104 y una cadena VL que comprende la SEQ ID NO: 105, en donde las SEQ ID NO provienen del documento WO2011/028683 o el documento U.S. 8.709.424. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo anti-GITR que se divulga en el documento WO2015/031667, por ejemplo, un anticuerpo que comprende las CDR 1-3 de VH que comprende las SEQ ID NO: 31, 71 y 63 del documento WO2015/031667, respectivamente, y las CDR 1-3 de VL que comprenden las SEQ ID NO: 5, 14 y 30 del documento WO2015/031667. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo anti-GITR que se divulga en el documento WO2015/184099, por ejemplo, anticuerpo Hum231#1 o Hum231#2, o las CDR de los mismos, o un derivado de los mismos (por ejemplo, pabl967, pabl975 o pabl979). En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo anti-GITR que se divulga en el documento JP2008278814, WO09/009116, WO2013/039954, US20140072566, US20140072565, US20140065152 o WO2015/026684 o es INBRX-110 (INHIBRX), LKZ-145 (Novartis) o MEDI-1873 (MedImmune). En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo anti-GITR que se describe en el documento PCT/US2015/033991 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende las regiones variables de 28F3, 18E10 o 19D3).

Sin pretender ofrecer una lista exhaustiva de todos los agentes inmunoncológicos que pueden ser adecuados para

su uso, a continuación se enumeran una serie de agentes que están disponibles comercialmente o en desarrollo. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra PD-1 que pueden ser adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab, AMP-224, MEDI0680, AMP-514 y REGN2810. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra PD-L1 que pueden ser adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, atezolizumab, MDX-1105, aurvalumab, avelumab. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra CTLA-4 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, ipilimumab y tremelimumab. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra KIR que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, lirilumab y NNC0141-0000-0100. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra LAG3 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, BMS-986016, IMP321 y MK-4280. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra GITR que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, TRX518, MK-4166 y MK-1248. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra OX40 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, MEDI6383, MEDI6469 y MOXR0916. Algunos ejemplos de agentes dirigidos contra IDO/IDO1 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, indoximod, INCBO24360, F001287 y NGL919. Algunos ejemplos de agentes dirigidos contra TGF-beta que pueden ser adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, sotaracept, fresolimumab, trabedersen, lucanix, LY2157299 y ACE-536. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra CD137 que pueden ser adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, urelumab y utomilumab. Un ejemplo de un agente dirigido contra CD289/TLT9 que puede ser útil para su uso es MGN1703. Algunos ejemplos de agentes dirigidos contra MUC-1/CD227 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, ONT-10 y ASN-004. Un ejemplo de un agente dirigido contra CCF2 que puede ser adecuado para su uso es PF-04136309. Algunos ejemplos de anticuerpos dirigidos contra CD27 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, varlilumab y AMG172. Un ejemplo de un anticuerpo dirigido contra CD40 que puede ser adecuado para su uso es dacetuzumab. Un ejemplo de un anticuerpo dirigido contra SLAMF7/CS1 que puede ser adecuado para su uso es elotuzumab. Un ejemplo de un agente dirigido contra CD20 que puede ser adecuado para su uso es DI-Leu16-IL2. Un ejemplo de un agente dirigido contra CD70 que puede ser adecuado para su uso es ARGX-110. Algunos ejemplos de agentes dirigidos contra IL-10 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, AM0010 y MK-1966. Un ejemplo de agente un agente dirigido contra PSA que puede ser adecuado para su uso es prostvac. Un ejemplo de un anticuerpo dirigido contra GP100 que puede ser adecuado para su uso es MDX-1379. Un ejemplo de un agente dirigido contra STAT3 que puede ser adecuado para su uso es AZD9150. Algunos ejemplos de agentes dirigidos contra IL-12 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, veledimex, INXN-2001, MSB0010360N, immunopulse, Gen-1 e INO-9012. Algunos ejemplos de agentes dirigidos contra IL-2 que pueden ser adecuados para su uso incluyen, por ejemplo, MSB0010445 y RG7813/RO6895882. Un ejemplo de un agente dirigido contra IL-33 que puede ser adecuado para su uso es alarmina IL-33. Un ejemplo de un agente dirigido contra M-CSF que puede ser adecuado para su uso es PD-0360324. Un ejemplo de un agente dirigido contra hTERT que puede ser adecuado para su uso es INO-1400. Un ejemplo de un agente mimético de SMAC que puede ser útil para su uso es brinapant. Un ejemplo de un agente ImmTAC que puede ser útil para su uso es IMCgp100. Un ejemplo de un agente dirigido contra CD-40 que puede ser adecuado para su uso es RO7009789. Un ejemplo de un agente dirigido contra CD39 que puede ser adecuado para su uso es IPH52. Un ejemplo de un agente dirigido contra CEACAM1 que puede ser adecuado para su uso es MK-6018.

40 Puede ser adecuado utilizar agentes dirigidos a VEGF. El factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF") es un mitógeno específico de células endoteliales y un inductor de la angiogénesis. El VEGF tiene un papel destacado en la angiogénesis y el crecimiento y desarrollo de tumores. En determinadas realizaciones, el antagonista anti-VEGF es un anticuerpo anti-VEGF, una molécula de unión a antígeno o un fragmento del mismo. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (descrito en la patente de los Estados Unidos n.º 7.169.901) o cualquier otro anticuerpo dirigido contra VEGF conocido en la técnica, incluido ranibizumab (patente de los Estados Unidos n.º 7.297.334), VGX-100 (patente de los Estados Unidos 7.423.125), r84 (patente de los Estados Unidos n.º 8.034.905), afibbercept (patente de los Estados Unidos n.º 5.952.199), IMC-18F1 (patente de los Estados Unidos n.º 7.972.596), IMC-1C11 (documento PCT/US2000/02180) y ramucirumab (patente de los Estados Unidos n.º 7.498.414).

45 Puede ser adecuado utilizar agentes dirigidos a ALK. Los inhibidores de ALK actúan en tumores con variaciones de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), tal como una translocación EML4-ALK. Los inhibidores de ALK que pueden ser útiles incluyen crizotinib (Pfizer; Xalkori™, PF-02341066), con la estructura descrita en WHO Drug Information, Vol. 25, N.º 1, página 54 (2011); ceritinib (Novartis; Zykadia™, LDK378), con la estructura descrita en WHO Drug Information, Vol. 28, N.º 1, página 79 (2014); y alectinib (Roche/Chugai; Alecensa™, RO542802, CH542802), con la estructura descrita en WHO Drug Information, Vol. 27, N.º 3, página 70 (2013). Algunos ejemplos adicionales de inhibidores de ALK incluyen, por ejemplo, PF-06463922 (Pfizer), NVP-TAE684 (Novartis), AP261 13 (Ariad), TSR-01 1 (Tesar), X-396 (Xcovery), CEP-37440 (Cephalon/Teva) y RXDX-101 (Ignyta; NMS-E628, Nerviano). Véase, por ejemplo, Wang *et al.*, *Med. Chem. Commun.* 2014, 5:1266. Crizotinib es un inhibidor de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y de sus variantes oncocogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones oncocogénicas de ALK seleccionadas), así como del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR, c-Met), el oncogén c-ros 1 (ROS1) y sus variantes oncocogénicas, las tirosina cinasas receptoras (RTK) de tipo Recepteur d'Origine Nantais (RON), LTK, Trk (TrkA, TrkB, TrkC) y/o receptor de insulina. XALKORI™ (crizotinib) ha sido aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores son positivos para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) según lo detectado por una prueba aprobada por la FDA, y también ha sido aprobado para el tratamiento del CPNM positivo para ALK en Europa, Japón y otras jurisdicciones. Crizotinib, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se describe en los documentos WO2006/021884, WO2006/021881 y

WO2007/066185, y en las patentes de los Estados Unidos n.º 7.858.643, 8.217.057 y 8.785.632. El uso de crizotinib en el tratamiento del crecimiento celular anormal, como cánceres, mediado por ALK o c-MET/HGFR se describe en el documento WO2007/06617 y en la patente de los Estados Unidos n.º 7.825.137. El uso de crizotinib en el tratamiento de cánceres mediados por ROS se describe en el documento WO2013/017989.

- 5 Pueden utilizarse otros anticuerpos. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-TGFp, como se divulga en el documento WO2009/073533. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-10, como se divulga en el documento WO2009/073533. En algunas realizaciones diferentes, el anticuerpo es un anticuerpo anti-B7-H4, como se divulga en el documento WO2009/073533. En determinadas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-ligando de Fas, como se divulga en el documento WO2009/073533. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-CXCR4, como se divulga en la publicación de los Estados Unidos n.º 2014/0322208 (por ejemplo, ulocuplumab (BMS-936564)). En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-mesotelina, como se divulga en la patente de los Estados Unidos n.º 8.399.623. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-HER2, por ejemplo, Herceptin (patente de los Estados Unidos n.º 5.821.337), trastuzumab o ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla, por ejemplo, documento WO2001/000244). En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-CD27. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD-27 es varlilumab (también conocido como "CDX-1127" y "1F5"), que es un anticuerpo IgGI humano que es un agonista de CD27 humano, como se divulga en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos 9.169.325. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti-CD73. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-CD73 es CD73.4.IgG2C219S.IgGI.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Además de los anticuerpos descritos anteriormente, otros de los agentes inmunoterápicos antineoplásicos adecuados para su uso son los que funcionan a partir de modalidades que incluyen péptidos, proteínas, moléculas pequeñas, adyuvantes, citocinas, virus oncolíticos, vacunas, moléculas biespecíficas y agentes terapéuticos celulares.
- De acuerdo con la presente invención, pueden emplearse otras terapias y agentes oncológicos, entre otros, por ejemplo, cirugía, radiación, tratamiento con otros agentes, anticuerpos y quimioterapia.
- En algunas realizaciones, el agente inmunoterápico se administra en combinación con una quimioterapia conocida en la técnica. En determinadas realizaciones, la quimioterapia es una quimioterapia basada en platino. Las quimioterapias basadas en platino son complejos de coordinación de platino. En algunas realizaciones, la quimioterapia basada en platino es una quimioterapia doble basada en platino. En una realización, la quimioterapia se administra a la dosis aprobada para la indicación concreta. En algunas realizaciones, la quimioterapia basada en platino es cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, picoplatino, nedaplatino, triplatino, lipoplatino o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, la quimioterapia basada en platino es cualquier otra quimioterapia basada en platino conocida en la técnica. En algunas realizaciones, la quimioterapia es el análogo nucleotídico gemcitabina. En una realización, la quimioterapia es un antimetabolito del folato. En una realización, el antimetabolito del folato es pemetrexed. En determinadas realizaciones, la quimioterapia es un taxano. En otras realizaciones, el taxano es paclitaxel. En otras realizaciones, la quimioterapia es un análogo nucleosídico. En una realización, el análogo nucleosídico es gemcitabina. En algunas realizaciones, la quimioterapia es cualquier otra quimioterapia conocida en la técnica.
- En determinadas realizaciones, el agente inmunoterápico se administra en combinación con un inhibidor de tirosina cinasa. En determinadas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es gefitinib, erlotinib, combinaciones de los mismos o cualquier otro inhibidor de tirosina cinasa conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa actúa sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En determinadas realizaciones, el agente inmunoterápico se administra en combinación con un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (Btk). Los inhibidores de Btk útiles en el tratamiento de cánceres incluyen los enseñados en la patente de los Estados Unidos n.º 8.940.725 (Yamamoto *et al.*) y la patente de los Estados Unidos n.º 7.514.444 (Honigberg *et al.*), el documento U.S. 2015/0118222 (Levy *et al.*) y el documento WO2017/059224.
- Las terapias convencionales para diferentes tipos de cáncer son bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), una alianza de 21 importantes centros oncológicos de EE. UU., publica las Guías de Práctica Clínica en Oncología de la NCCN (NCCN GUIDELINES™) que proporcionan información detallada y actualizada sobre los tratamientos de referencia para una amplia variedad de cánceres (véase NCCN GUIDELINES, 2014).
- A modo de ejemplo para el tratamiento de tumores, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inmunoterápico puede inhibir la proliferación celular o el crecimiento del tumor en al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 40 %, en al menos aproximadamente un 60 % o en al menos aproximadamente un 80 % con respecto a los sujetos no tratados o, en determinadas realizaciones, en relación con los pacientes tratados con un tratamiento de referencia. En otras realizaciones de la invención, se puede observar regresión tumoral y continúa durante un período de al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 40 días o al menos aproximadamente 60 días. A pesar de estas mediciones finales de la eficacia terapéutica, la evaluación de los fármacos inmunoterápicos también debe tener en cuenta los patrones de respuesta "relacionados con el sistema inmunitario".

En el presente documento se describen métodos para tratar el cáncer utilizando uno o más agentes inmunoterápicos antineoplásicos, por ejemplo, un anticuerpo anti PD-1, como monoterapias o en combinación con otros agentes antineoplásicos y un agente modulador del glutamato. En una realización, el cáncer es un tumor sólido. En otra realización, el cáncer es un cáncer primario. En otras realizaciones, el cáncer es un cáncer metastásico o recurrente.

- 5 En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un paciente que no se ha sometido previamente a quimioterapia (por ejemplo, un paciente que no ha recibido ningún tipo de quimioterapia). En otras realizaciones, el sujeto ha recibido otro tratamiento antineoplásico (por ejemplo, una quimioterapia), pero es resistente o refractario a dicho otro tratamiento antineoplásico.
- 10 Los pautas posológicas se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada, por ejemplo, una respuesta terapéutica máxima y/o efectos adversos mínimos. En determinadas realizaciones, el método puede utilizarse con una dosis plana o una dosis basada en el peso. En realizaciones adicionales, el agente inmunoterápico se administra como una dosis plana. En realizaciones adicionales, el agente inmunoterápico se administra como una dosis basada en el peso. Para la administración de un anticuerpo anti-PD-1, como monoterapia o en combinación con otro agente antineoplásico, la dosis puede variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 12,5 mg/kg o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del sujeto o de aproximadamente 80 mg a al menos 800 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg. Por ejemplo, las dosis pueden ser de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,3, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 5 o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 0,3, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3 o de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal; o de aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg o de aproximadamente 800 mg. La pauta posológica normalmente está diseñada para alcanzar exposiciones que dan como resultado una ocupación del receptor (OR) sostenida en función de las propiedades farmacocinéticas típicas de un anticuerpo. Un régimen de tratamiento ilustrativo implica administración aproximadamente una vez a la semana, una vez cada aproximadamente 2 semanas, una vez cada aproximadamente 3 semanas, una vez cada aproximadamente 4 semanas, aproximadamente una vez al mes, una vez cada aproximadamente 3-6 meses o más. En determinadas realizaciones, al sujeto se le administra un anticuerpo anti-PD-1, tal como nivolumab, una vez cada aproximadamente 2 semanas. En otras realizaciones, el anticuerpo se administra una vez cada aproximadamente 3 semanas. La dosis y la pauta pueden cambiar durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, una pauta posológica para la monoterapia anti-PD-1 puede comprender la administración del Ac: (i) aproximadamente cada 2 semanas en ciclos de aproximadamente 6 semanas; (ii) aproximadamente cada 4 semanas para aproximadamente seis dosis, luego aproximadamente cada tres meses; (iii) aproximadamente cada 3 semanas; (iv) de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 mg/kg una vez seguido de aproximadamente 1 mg/kg cada aproximadamente 2-3 semanas. Teniendo en cuenta que un anticuerpo IgG4 generalmente tiene una semivida de 2-3 semanas, una pauta posológica para un anticuerpo anti-PD-1 de la invención comprende de al menos aproximadamente 0,3 a al menos aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, de al menos aproximadamente 1 a al menos aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, o de al menos aproximadamente 1 a al menos aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal o de al menos aproximadamente 80 a al menos aproximadamente 800 mg mediante administración intravenosa, administrándose el anticuerpo cada aproximadamente 14-21 días en ciclos de hasta aproximadamente 6 semanas o aproximadamente 12 semanas hasta una remisión completa o enfermedad progresiva confirmada. En determinadas realizaciones, se administra una monoterapia con anti-PD-1 a una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas hasta que la enfermedad sea progresiva o la toxicidad sea inaceptable. En algunas realizaciones, el tratamiento con anticuerpos o cualquier tratamiento combinado divulgado en el presente documento, se continúa durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 1 año, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 24 meses, al menos aproximadamente 3 años, al menos aproximadamente 5 años o al menos aproximadamente 10 años. Otros ejemplos de dosis para el agente inmunoterápico antineoplásico pueden ser de aproximadamente 1-100 mg/kg; por ejemplo, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg o cualquier valor intermedio.

Cuando se usa en combinación con otros agentes antineoplásicos, la dosis de un agente inmunoterápico puede reducirse en comparación con la dosis de monoterapia. Por ejemplo, las dosis de nivolumab que son inferiores a la dosis típica de 3 mg/kg, pero no inferior a 0,001 mg/kg, son dosis subterapéuticas. Las dosis subterapéuticas de un anticuerpo anti-PD-1 utilizado en los métodos de la presente invención son superiores a 0,001 mg/kg e inferiores a 3 mg/kg. En algunas realizaciones, una dosis subterapéutica es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis subterapéutica es de al menos aproximadamente 0,001 mg/kg, al menos aproximadamente 0,005 mg/kg, al menos aproximadamente 0,01 mg/kg, al menos aproximadamente 0,05 mg/kg, al

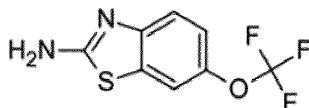
- menos aproximadamente 0,1 mg/kg, al menos aproximadamente 0,5 mg/kg o al menos aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, una dosis subterapéutica plana es inferior a aproximadamente 240 mg cada 2 semanas, por ejemplo, aproximadamente 160 mg o aproximadamente 80 mg cada dos semanas. Los datos de ocupación del receptor de 15 sujetos que recibieron una dosis de 0,3 mg/kg a 10 mg/kg de nivolumab indican que la ocupación de PD-1 parece ser independiente de la dosis en este intervalo de dosis. En todas las dosis, la tasa de ocupación media fue del 85 % (intervalo del 70 % al 97 %), con una ocupación estacionaria media del 72 % (intervalo, del 59 % al 81 %) (Brahmer *et al.* (2010) *J Clin Oncol* 28:3167-75). En algunas realizaciones, una dosis de 0,3 mg/kg puede permitir una exposición suficiente como para obtener una máxima actividad biológica.
- 5 10 En determinadas realizaciones, la dosis de un agente inmunoterápico es una dosis fija en una composición farmacéutica. En otras realizaciones, los métodos del presente documento pueden usarse con una dosis plana (una dosis administrada a un paciente independiente del peso corporal del paciente). Por ejemplo, una dosis plana de nivolumab puede ser de aproximadamente 240 mg. Por ejemplo, una dosis plana de pembrolizumab puede ser de aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 240 mg. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 360 mg. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 o la porción de unión a antígeno del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 480 mg. En una realización, se administran 360 mg del anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión a antígeno una vez cada 3 semanas. En otra realización, se administran 480 mg del anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión a antígeno una vez cada 4 semanas.
- 15 20 25 Ipilimumab (YERVOY™) está aprobado para el tratamiento del melanoma a una dosis de 3 mg/kg administrados por vía intravenosa una vez cada 3 semanas durante 4 dosis. En determinadas realizaciones, la dosis del anticuerpo anti-CTLA-4 es una dosis plana, que se administra a un paciente independientemente del peso corporal. En una realización específica, la dosis plana del anticuerpo anti-CTLA-4 es de aproximadamente 80 mg.
- 30 35 Por consiguiente, en algunas realizaciones, aproximadamente 3 mg/kg es la dosis más alta de ipilimumab utilizada en combinación con el anticuerpo anti-PD-1, aunque, en determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-CTLA-4, tal como ipilimumab, puede administrarse en dosis dentro del intervalo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg/kg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, aproximadamente cada dos o tres semanas cuando se combina con un anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, nivolumab. En otras realizaciones, ipilimumab se administra en una pauta posológica diferente a la del anticuerpo anti-PD-1. En algunas realizaciones, ipilimumab se administra aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada cuatro semanas, aproximadamente cada cinco semanas, aproximadamente cada seis semanas, aproximadamente cada siete semanas, aproximadamente cada ocho semanas, aproximadamente cada nueve semanas, aproximadamente cada diez semanas, aproximadamente cada once semanas, aproximadamente cada doce semanas o aproximadamente cada quince semanas.
- 40 45 50 55 60 65 Las dosis de ipilimumab inferiores a los típicos 3 mg/kg cada 3 semanas, pero no inferiores a 0,001 mg/kg, son dosis subterapéuticas. Las dosis subterapéuticas de un anticuerpo anti-CTLA-4 utilizado en los métodos de la presente invención son superiores a 0,001 mg/kg e inferiores a 3 mg/kg. En algunas realizaciones, una dosis subterapéutica es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis subterapéutica es de al menos aproximadamente 0,001 mg/kg, al menos aproximadamente 0,005 mg/kg, al menos aproximadamente 0,01 mg/kg, al menos aproximadamente 0,05 mg/kg, al menos aproximadamente 0,1 mg/kg, al menos aproximadamente 0,5 mg/kg o al menos aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal. En determinadas realizaciones, la combinación de un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1 y un anticuerpo anti-CTLA-4 se administra por vía intravenosa al sujeto en una fase de inducción aproximadamente cada 2 o 3 semanas durante 1, 2, 3 o 4 administraciones. En determinadas realizaciones, la combinación de un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1 se administra por vía intravenosa en la fase de inducción aproximadamente cada 2 semanas o aproximadamente cada 3 semanas durante aproximadamente 4 administraciones. La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento durante la cual al sujeto solo se le administra el anticuerpo anti-PD-1 o el anticuerpo anti-PD-L1 a una dosis de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,3, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 5 o aproximadamente 10 mg/kg o aproximadamente 40 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 320 mg o aproximadamente 400 mg aproximadamente cada dos o tres semanas durante el tiempo el tratamiento resulta eficaz o hasta que se produzca una toxicidad incontrolable o una progresión de la enfermedad. En determinadas realizaciones, nivolumab se administra durante la fase de mantenimiento a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal o aproximadamente 240 mg aproximadamente cada 2 semanas.

En determinadas realizaciones, la dosis de un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1 es una dosis fija en una composición farmacéutica con un segundo agente antineoplásico. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 o el anticuerpo anti-PD-L1 y el anticuerpo anti-CTLA-4 se formulan como una composición única, en donde la dosis del anticuerpo anti-PD-1 o del anticuerpo anti-PD-L1 y la dosis del anticuerpo anti-CTLA-4, se combinan en

una proporción de 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:3, 1:1, 3:1, 5:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1 o 50:1.

- Para una combinación de un agente inmunoterápico con otros agentes antineoplásicos, estos agentes suelen administrarse en sus dosis aprobadas. El tratamiento se continúa mientras se observe un beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad. No obstante, en determinadas realizaciones, las dosis de estos agentes antineoplásicos administradas son significativamente más bajas que la dosis aprobada, es decir, se administra una dosis subterapéutica del agente en combinación con el agente inmunoterápico.
- En determinadas realizaciones, el agente inmunoterápico antineoplásico se administra en combinación con el tratamiento estándar para el tipo particular de cáncer. En realizaciones adicionales, el agente inmunoterápico antineoplásico se administra en combinación con quimioterapia, que incluye 5-FU, etopósido y fármacos a base de platino, por ejemplo, carboplatino o cisplatino. En algunas realizaciones, el agente inmunoterápico antineoplásico se administra antes, al mismo tiempo o después de la radioterapia. En algunas realizaciones, el agente inmunoterápico antineoplásico se administra antes, al mismo tiempo o después de la resección quirúrgica.
- La dosis y la frecuencia varían dependiendo de la semivida del agente inmunoterápico antineoplásico en el sujeto. En general, los anticuerpos humanos muestran la mayor semivida, seguidos de los anticuerpos humanizados, los anticuerpos químicos y los anticuerpos no humanos. La dosis y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. En aplicaciones profilácticas, normalmente se administra una dosis relativamente baja a intervalos relativamente infrecuentes durante un periodo largo de tiempo largo. Algunos pacientes continúan recibiendo tratamiento durante el resto de sus vidas. En aplicaciones terapéuticas, a veces se requiere una dosis relativamente alta a intervalos relativamente cortos hasta que la progresión de la enfermedad se reduzca o termine, o hasta que el paciente muestre una mejoría parcial o completa de los síntomas de la enfermedad. Posteriormente, se puede administrar al paciente un régimen profiláctico.
- Los niveles de dosis reales del principio o los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de tal forma que se obtiene una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sea indebidamente tóxico para el paciente. El nivel de dosis seleccionado dependerá de diversos factores farmacocinéticos que incluyen la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, la vía de administración, el momento de la administración, la velocidad de excreción del compuesto en particular que se esté empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general y la anamnesis previa del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Una composición de la presente invención que comprende un agente inmunoterápico puede administrarse a través de una o más vías de administración utilizando uno o más de varios métodos bien conocidos en la técnica. Como apreciará el experto en la materia, la vía y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados.
- Los agentes inmunoterápicos de la presente invención pueden combinarse en una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, un "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, que sean fisiológicamente compatibles. En una realización, el portador para una composición que contiene un anticuerpo es adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal o epidérmica (por ejemplo, mediante inyección o infusión), mientras que el portador de una composición que contiene un péptido, proteína, molécula pequeña, adyuvante, citocina, virus oncolítico, vacuna, molécula biespecífica y agente terapéutico celular puede ser adecuado para administración no parenteral, por ejemplo, oral, o intraventricular. Una composición farmacéutica de la invención puede incluir una o más sales, antioxidantes, vehículos acuosos y no acuosos, y/o adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes farmacéuticamente aceptables.
- Los agentes moduladores del glutamato adecuados para su uso incluyen cualquier agente que: (a) promueva la modulación, la regulación, la atenuación o la potenciación de; (i) un receptor de glutamato ionotrópico; (ii) un receptor de glutamato metabotrópico; o (iii) un transportador de glutamato; (b) inhibe la liberación de glutamato; o (c) modula, regula, atenúa o potencia el metabolismo del glutamato o la glutamina. Los receptores de glutamato ionotrópicos incluyen NMDA, AMPA y kainita. Los receptores de glutamato metabotrópicos incluyen los del grupo I, entre ellos mGluR1 y mGluR5; el grupo II, incluido mGluR2 y mGluR3; y el grupo III, incluido mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8. Los transportadores de glutamato pueden expresarse en la glía o en las neuronas. Preferentemente, los moduladores del glutamato: (i) normalizan los niveles de glutamato en el paciente; (ii) atenúan o normalizan la liberación de glutamato en el paciente; o (iii) normalizan, aumentan o potencian la captación de glutamato en el paciente. Los moduladores del glutamato pueden provocar una reducción en los niveles de glutamina/glutamato o aumentar el ciclo del glutamato aumentando la expresión de transportadores de aminoácidos excitatorios, lo que provoca una reducción en la función proliferativa y efectora reducida.
- Los moduladores del glutamato preferidos se seleccionan entre riluzol, memantina, n-acetilcisteína, amantadina, topiramato, pregabalina, lamotrigina, ketamina, s-ketamina, AZD8108, AZD 6765 (lanicemina), BHV-4157 (trigriluzol),

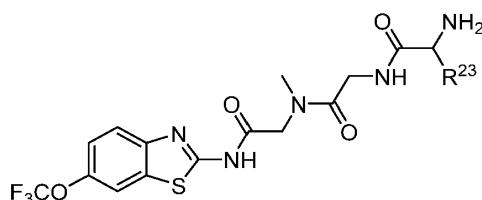
dextrometorfano, AV-101, CERC-301, GLY-13 y sales, profármacos o análogos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El riluzol se comercializa actualmente como RILUTEK® (riluzol), disponible en Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ y tiene la estructura que se muestra a continuación.



6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina.

10 El término "riluzol" también se refiere a todos los profármacos, enantiómeros o derivados y sus sales farmacéuticamente aceptables, salvo que se indique lo contrario. La expresión "profármaco de riluzol" se refiere a un compuesto que es un derivado de riluzol con modificación en el mismo. Un profármaco de riluzol también puede hacer referencia a un compuesto que el cuerpo metaboliza en una forma activa de riluzol.

15 Ciertos profármacos preferidos del riluzol tienen la estructura:



20 incluidos los enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en donde: R₂₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ y CH₂CH₂CONH₂. Los expertos en la materia reconocerán que pueden prepararse profármacos similares o variantes a partir de otros agentes moduladores del glutamato. Estos agentes pueden ser útiles como parte de una combinación.

25 25 Se describen los productos de riluzol, por ejemplo, en la solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º de serie 14/385.551, la solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º de serie 14/410.647, la solicitud PCT con n.º de serie PCT/US2016/019773 y la solicitud PCT con n.º de serie PCT/US2016/019787. Las formulaciones sublinguales de riluzol que proporcionan estabilidad y excelentes propiedades se describen en la solicitud PCT con n.º de serie PCT/US2015/061106 y la solicitud PCT con n.º de serie PCT/US2015/061114.

30 Los agentes moduladores del glutamato pueden estar presentes como formas marcadas isotópicamente de los compuestos detallados en el presente documento. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número mísico seleccionado. Algunos ejemplos de 35 isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ²H (deuterio, D), ³H (tritio), ¹⁰C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, Cl e I. Se proporcionan diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, 40 por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tal como tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de sujetos (por ejemplo, seres humanos). Para los compuestos marcados isotópicamente 45 descritos en el presente documento también se proporcionan sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, según sea el caso.

50 En algunas variaciones, pueden modificarse los compuestos divulgados en el presente documento, de tal forma que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en donde "n" es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos pueden mostrar una resistencia aumentada al metabolismo y por tanto, 55 son útiles para aumentar la semivida del compuesto cuando se administra a un sujeto. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

55 55 Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades metabólicas y farmacocinéticas (DMPK) del fármaco mejoradas, en relación con la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio pueden

- proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado por ¹⁸F puede ser útil para estudios de TEP o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación pueden prepararse en general llevando a cabo los procedimientos conocidos por un experto en la materia sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado isotópicamente. Se entiende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente en los compuestos proporcionados en el presente documento.
- 5 La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, se entiende que cualquier átomo no indicado específicamente como un isótopo en particular representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.
- 10 15 Los agentes moduladores del glutamato pueden administrarse por vía oral, sublingual, intranasal, bucal, subcutánea o en cualquier otro medio de administración adecuado. Los agentes moduladores del glutamato pueden encontrarse en forma de un profármaco, que libera el agente en el cuerpo, un vehículo de liberación sostenida, un vehículo de liberación retardada o cualquier otra forma de suministro adecuada. El agente modulador del glutamato y el agente de inmunoterapia pueden administrarse de manera simultánea o secuencial. Si los agentes se administran de manera secuencial, puede administrarse cualquiera de los dos agentes en primer lugar y el tiempo de separación puede incluir finalizar por completo la administración de un agente antes de comenzar la administración del otro o pueden estar entremezclados en el tiempo. Normalmente, el agente modulador del glutamato se administra en un momento próximo a la administración del agente inmunoterápico antineoplásico, por ejemplo, en un plazo de 1 semana, 1 día, 1 hora, 1 minuto antes o después del agente inmunoterápico antineoplásico o simultáneamente con el agente inmunoterápico antineoplásico.
- 20 25
- 30 La dosis del agente modulador del glutamato para su uso con el agente inmunoterápico que se va a administrar puede depender del sujeto que se vaya a tratar, incluida la edad, el sexo, el peso y el estado general de salud del mismo. En este sentido, las cantidades precisas de los agentes para la administración dependerán del criterio del médico al cargo.
- 35 40 Al determinar la cantidad eficaz del agente modulador del glutamato y el agente inmunoterápico que se va a administrar en el tratamiento o la reducción de las afecciones asociadas con los síntomas y trastornos, el médico puede evaluar factores clínicos, entre los que se incluyen la gravedad de los síntomas o la progresión del trastorno. En algunas afecciones, puede ser deseable una rápida absorción del agente modulador del glutamato o del agente inmunoterápico. La cantidad eficaz del tratamiento variará según el sujeto y la enfermedad a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración, y puede determinarla de forma rutinaria por un experto en la materia.
- 45 El agente modulador del glutamato como parte de la formulación para tratar el cáncer o los síntomas puede administrarse a una dosis de o inferior a aproximadamente 400 mg/día, de o inferior a aproximadamente 300 mg/día, de o inferior a aproximadamente 150 mg/día, de o inferior a aproximadamente 100 mg/día, de o inferior a aproximadamente 70 mg/día, de o inferior a aproximadamente 60 mg/día, de o inferior a aproximadamente 50 mg/día, de o inferior a aproximadamente 42,5 mg/día, de o inferior a aproximadamente 37,5 mg/día, de o inferior a aproximadamente 35 mg/día, de o inferior a aproximadamente 20 mg/día, de o inferior a aproximadamente 17,5 mg/día, de o inferior a aproximadamente 15 mg/día, de o inferior a aproximadamente 10 mg/día, de o inferior a aproximadamente 5 mg/día o de o inferior a aproximadamente 1 mg/día.
- 50 55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden el modulador del glutamato suelen incluir también otros portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como aglutinantes, lubricantes, diluyentes, recubrimientos, dispersantes, componentes de la capa de barrera, deslizantes, agentes colorantes, potenciadores de la solubilidad, agentes gelificantes, cargas, proteínas, cofactores, emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión y mezclas de los mismos. Un experto en la materia sabría qué otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables podrían incluirse en las formulaciones de acuerdo con la invención. La elección de los excipientes dependería de las características de las composiciones y de la naturaleza de otros compuestos farmacológicamente activos en la formulación. Los excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la materia (véase *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, quinta edición, 2005 editado por Rowe *et al.*, McGraw Hill) y se han utilizado para producir una nueva formulación sublingual con propiedades inesperadas.
- 60 Algunos ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir, pero sin limitación, cargas, tales como azúcares, entre las que se incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caramelo sódico, polivinilpirrolidona (PVP), talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones tamponadas con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica, agua despirogenada y combinaciones de los mismos. Si se desea, también pueden combinarse agentes dispersantes y algunos ejemplos de agentes dispersantes pueden ser, pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Las composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar uno o más agentes químicos como

se han descrito anteriormente con el portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse en métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapamiento, liofilización y similares. Los agentes moduladores del glutamato, como el riluzol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden formularse utilizando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración sublingual, intranasal o bucal. Dichos portadores permiten la formulación de los agentes moduladores del glutamato en formas farmacéuticas como comprimidos, polvos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, películas, jarabes, pastas, suspensiones y similares.

5 Algunos de los agentes moduladores del glutamato pueden administrarse por vía sublingual. La solicitud PCT n.º PCT/US2015/061106 y la solicitud PCT n.º PCT/US2015/061114 describen una formulación sublingual de riluzol, un agente modulador del glutamato preferido. La formulación sublingual puede administrarse en una cantidad eficaz a un sujeto que lo necesite. El sujeto puede ser un animal o un ser humano. Cuando el agente modulador del glutamato se prepara como una formulación sublingual, el agente químico o el fármaco administrado por vía sublingual puede difundirse a los capilares a través de la membrana mucosa bajo la lengua y después entran en la circulación venosa del sujeto. Por tanto, la administración sublingual puede tener ventajas sobre la administración oral, ya que permite la entrada directa o más rápida a la circulación venosa, sin riesgos de degradación en el tracto gastrointestinal, alteración por metabolismo del fármaco en el hígado y similares.

10 Una formulación sublingual puede comprender una cantidad eficaz de riluzol o de sales, solvatos, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo. La formulación proporciona suficiente solubilidad para que el riluzol se incorpore en la formulación sublingual a dosis relativamente grandes y se administre sublingualmente. La formulación es, preferentemente, una formulación de disgregación oral modificada de riluzol. Los excipientes, que incluyen manitol y gelatina, se mezclan, solubilizan con agua y se desgasifican antes de mezclarlo con el principio activo farmacéutico (o "API"), riluzol, que se ha molido por separado. El tamaño de partículas del API (D50) es inferior a aproximadamente 2 micrómetros. La mezcla se liofiliza por congelación rápida y, a continuación, se criodeseca. La formulación tiene buena palatabilidad oral. La cantidad de agente modulador del glutamato para la formulación sublingual útil en la presente invención para lograr una dosis terapéutica menor puede ser inferior a la del agente administrado por vía oral. Además, la dosis eficaz de la formulación sublingual del agente modulador del glutamato puede ser de aproximadamente el 1 al 95 % de la del agente administrado por vía oral. En la medida en que se pueda preparar una formulación sublingual del agente inmunoterápico, también puede tener propiedades mejoradas.

15 Una formulación sublingual puede comprender una cantidad eficaz de riluzol o de sales, solvatos, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo. La formulación proporciona suficiente solubilidad para que el riluzol se incorpore en la formulación sublingual a dosis relativamente grandes y se administre sublingualmente. La formulación es, preferentemente, una formulación de disgregación oral modificada de riluzol. Los excipientes, que incluyen manitol y gelatina, se mezclan, solubilizan con agua y se desgasifican antes de mezclarlo con el principio activo farmacéutico (o "API"), riluzol, que se ha molido por separado. El tamaño de partículas del API (D50) es inferior a aproximadamente 2 micrómetros. La mezcla se liofiliza por congelación rápida y, a continuación, se criodeseca. La formulación tiene buena palatabilidad oral. La cantidad de agente modulador del glutamato para la formulación sublingual útil en la presente invención para lograr una dosis terapéutica menor puede ser inferior a la del agente administrado por vía oral. Además, la dosis eficaz de la formulación sublingual del agente modulador del glutamato puede ser de aproximadamente el 1 al 95 % de la del agente administrado por vía oral. En la medida en que se pueda preparar una formulación sublingual del agente inmunoterápico, también puede tener propiedades mejoradas.

20 En un aspecto de la invención, el modulador del glutamato se proporciona en una formulación sublingual en una forma de un comprimido de disolución o disgregación oral (ODT). El ODT, como se usa en el presente documento, puede prepararse mezclando el agente modulador del glutamato y/o el agente inmunoterápico con diluyentes hidrosolubles y prensándolo formando un comprimido. Una suspensión que comprende el producto activo puede prepararse con excipientes adecuados y la suspensión puede dispensarse en envases de tipo blíster y liofilizarse. Una plataforma de preparación criodesecada que puede utilizarse para el ODT es la formulación ZYDIS® (Catalent, Somerset, NJ, EE. UU.). En particular, los excipientes, entre los que se incluyen el agua, se mezclan y el agente modulador del glutamato se muele por separado hasta alcanzar su tamaño y se mezcla con los excipientes. Posteriormente se liofiliza la mezcla mediante congelación rápida y criodesecado. Se pueden usar otros métodos de preparación de ODT sin limitación y se ha divulgado una descripción detallada de los métodos generales de los mismos, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos n.º 5.631.023; 5.837.287; 6.149.938; 6.212.791; 6.284.270; 6.316.029; 6.465.010; 6.471.992; 6.471.992; 6.509.040; 6.814.978; 6.908.626; 6.908.626; 6.982.251; 7.282.217; 7.425.341; 7.939.105; 7.993.674; 8.048.449; 8.127.516; 8.158.152; 8.221.480; 8.256.233; y 8.313.768. Algunos de los agentes moduladores del glutamato pueden administrarse por vía sublingual. La solicitud PCT n.º PCT/US2015/061106 y la solicitud PCT n.º PCT/US2015/061114 describen una formulación sublingual de riluzol, un agente modulador del glutamato preferido.

25 La formulación sublingual puede administrarse en una cantidad eficaz a un sujeto que lo necesite. El sujeto puede ser un animal o un ser humano.

30 El efecto clínico o terapéutico del agente modulador del glutamato formulado por vía sublingual puede tener un perfil farmacocinético mejorado para el agente farmacéutico, medido por parámetros analíticos estándar. Cuando el agente modulador del glutamato se administra por vía sublingual, el Tmáx, la Cmáx y la ABC del fármaco pueden mejorar en comparación con la misma dosis de la versión administrada por vía oral del mismo compuesto. Por ejemplo, la formulación sublingual del agente modulador del glutamato puede tener una Cmáx mayor que la del agente modulador del glutamato administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéutico beneficioso. La formulación sublingual del agente modulador del glutamato puede tener un Tmáx más temprano o menor que el del agente modulador del glutamato administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéutico beneficioso y en algunos casos, un efecto terapéutico más rápido. Como alternativa, la formulación sublingual del agente modulador del glutamato puede tener una mayor ABC por miligramo del agente que el agente modulador del glutamato administrado por vía oral. Además, dado que el agente modulador del glutamato puede hacer que el agente inmunoterápico sea más eficaz, pueden ser necesarias cantidades menores del agente inmunoterápico para lograr los mismos resultados, con una disminución de los efectos secundarios inherentes.

35

40

45

50

55

60

65

En un aspecto, se divulga un método de tratamiento del cáncer que comprende la administración por vía sublingual de una cantidad eficaz de un agente modulador del glutamato o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo y de un agente inmunoterápico antineoplásico, o de sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo a un sujeto que lo necesita. La combinación de estos dos fármacos puede administrarse en una sola dosis como producto combinado, administrarse de manera simultánea utilizando los mismos o diferentes formatos, o administrarse de manera secuencial utilizando las mismas o diferentes formas de administración. Por ejemplo, en caso de que ambos puedan combinarse en un comprimido o parte de una forma sublingual, se pueden administrar juntos. De forma similar, en caso de que el agente inmunoterápico solo pueda administrarse por inyección (en embolada o intravenosa) y el agente modulador del glutamato pueda administrarse en el mismo formato, esto también podría utilizarse para la administración simultánea o secuencial. Sin embargo, en caso de que el agente inmunoterápico solo pueda administrarse mediante inyección (por ejemplo, en caso de que sea un anticuerpo) y el agente modulador del glutamato pueda administrarse como un comprimido o por vía sublingual, la administración de los dos agentes puede tener lugar en diferentes formatos. Los expertos habituales en la materia pueden determinar detalles adicionales acerca de los modos de administración específicos del agente inmunoterápico y el agente modulador del glutamato.

La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede quedar a juicio de un sujeto o de un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante una prueba o un procedimiento diagnóstico). El sujeto identificado puede ser un animal o ser humano que lo necesite, en particular, un ser humano. Dicho tratamiento se administrará adecuadamente a los sujetos, particularmente seres humanos, que sufren la enfermedad.

El efecto terapéutico del producto combinado, particularmente en lo que se refiere al tratamiento de los síntomas, puede ser evidente que ocurra dentro de unos pocos minutos a aproximadamente una hora después de la administración del mismo. En particular, el efecto terapéutico puede comenzar en aproximadamente 1 minuto, en aproximadamente 2 minutos, en aproximadamente 3 minutos, en aproximadamente 4 minutos, en aproximadamente 5 minutos, en aproximadamente 6 minutos, en aproximadamente 7 minutos, en aproximadamente 8 minutos, en aproximadamente 9 minutos, en aproximadamente 10 minutos, en aproximadamente 11 minutos, en aproximadamente 12 minutos, en aproximadamente 13 minutos, en aproximadamente 14 minutos, en aproximadamente 15 minutos, en aproximadamente 16 minutos, en aproximadamente 17 minutos, en aproximadamente 18 minutos, en aproximadamente 20 minutos, en aproximadamente 60 minutos o en aproximadamente 90 minutos después de la administración. Sin embargo, la cura a largo plazo o la mejoría de la enfermedad pueden no ocurrir hasta semanas o meses después de la administración.

Los efectos sobre los síntomas pueden mantenerse durante aproximadamente 1 hora, durante aproximadamente 2 horas, durante aproximadamente 3 horas, durante aproximadamente 4 horas, durante aproximadamente 5 horas, durante aproximadamente 6 horas, durante aproximadamente 7 horas, durante aproximadamente 8 horas, durante aproximadamente 9 horas, durante aproximadamente 10 horas, durante aproximadamente 12 horas, durante aproximadamente 14 horas, durante aproximadamente 16 horas, durante aproximadamente 18 horas, durante aproximadamente 20 horas, durante aproximadamente 22 horas, durante aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 2 días o durante aproximadamente 3 días o más después de la administración del mismo. Es de esperar, una vez que se logran los efectos a largo plazo sobre la enfermedad, que la enfermedad y los síntomas, se eliminarán definitivamente.

Las frecuencias de dosificación típicas para los agentes moduladores del glutamato incluyen una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, una vez cada dos semanas, una o dos veces al mes, y similares.

En determinadas realizaciones, el tratamiento inmunoterápico de la presente invención (por ejemplo, administración de un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1 y, opcionalmente, otro agente antineoplásico) en combinación con un modulador del glutamato aumenta eficazmente la duración de la supervivencia del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento combinado de la presente invención aumenta la duración de la supervivencia del sujeto en comparación con los tratamientos convencionales. En determinadas realizaciones, el tratamiento de la invención aumenta la supervivencia global del sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto muestra una supervivencia global de al menos aproximadamente 10 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 13 meses, al menos aproximadamente 14 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 16 meses, al menos aproximadamente 17 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 19 meses, al menos aproximadamente 20 meses, al menos aproximadamente 21 meses, al menos aproximadamente 22 meses, al menos aproximadamente 23 meses, al menos aproximadamente 2 años, al menos aproximadamente 3 años, al menos aproximadamente 4 años o al menos aproximadamente 5 años después de la administración. En algunas realizaciones, la duración de la supervivencia o la supervivencia global del sujeto aumenta en al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 75 % en comparación con otro sujeto tratado con solo un tratamiento de referencia. En otras realizaciones, la duración de la supervivencia o la supervivencia global del sujeto aumenta al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos

aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 1 año, al menos aproximadamente dieciocho meses, al menos aproximadamente 2 años, al menos aproximadamente 3 años, al menos aproximadamente 4 años o al menos aproximadamente 5 años en comparación con otro sujeto tratado con solo un tratamiento de referencia.

- 5 En determinadas realizaciones, el tratamiento combinado de la presente invención aumenta eficazmente la duración de la supervivencia sin progresión del sujeto. Por ejemplo, la supervivencia sin progresión del sujeto aumenta en al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 1 año en comparación con otro sujeto tratado únicamente con el tratamiento de referencia.
- 10 En determinadas realizaciones, tras la administración de un agente inmunoterápico (un tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 o anticuerpos anti-PD-L1) en combinación con un modulador del glutamato (trigriluzol), el sujeto muestra una tasa de remisión global de al menos aproximadamente un 30 %, 35 %, 36 %, 37 %, 39 %, 40 %, 45 % o 50 % en comparación con la tasa de remisión después de la administración de un tratamiento de referencia.
- 15 En determinadas realizaciones, el tratamiento combinado de la presente invención proporciona una respuesta mejorada al tratamiento que puede, por ejemplo, ser uno o más de la supervivencia global, la calidad de vida, la tasa de remisión global, la duración de la remisión, la supervivencia libre de progresión, el resultado notificado por el paciente, la enfermedad residual mínima o la respuesta inmunitaria.
- 20 Un agente modulador del glutamato preferido es el riluzol y un agente inmunoterápico preferido es un inhibidor del punto de control, como un anticuerpo anti-PD-1. Parece ser que los moduladores del glutamato pueden hacer que las células cancerosas sean más susceptibles a los agentes antineoplásicos, como los agentes inmunoterápicos. Además, los moduladores del glutamato pueden sensibilizar al paciente para que el tratamiento con los agentes inmunoterápicos sea más eficaz.
- 25 También están dentro del alcance de la presente invención los kits que comprenden un agente inmunoterápico (un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1) y/o un modulador del glutamato (trigriluzol) y, opcionalmente, otro agente antineoplásico para usos terapéuticos. Los kits generalmente incluyen una etiqueta que indica el uso previsto del contenido del kit y las instrucciones de uso. El término etiqueta incluye cualquier material escrito o grabado suministrado en o con el kit, o que de otro modo acompaña al kit. El kit comprende un anticuerpo anti-PD-1 humano o un anticuerpo anti-PD-L1 humano divulgado en el presente documento, por ejemplo, nivolumab o pembrolizumab.
- 30

35 Se ha demostrado que varios tumores malignos sólidos sobreexpresan la glutaminasa dependiente de fosfato (GLS), que convierte la glutamina en glutamato, lo que enfatiza aún más el papel de la glutamina en el metabolismo del cáncer. Sin embargo, el glutamato es un banco de "residuos" de nitrógeno clave y fundamental en varias rutas metabólicas celulares. Por tanto, la reducción de los niveles de glutamina/glutamato en las células inmunitarias puede reducir la función proliferativa y efectora, lo que limita una respuesta inmunomediada antitumoral. Si bien este efecto es claro para las células tumorales productoras de GLS, los receptores de glutamato se encuentran en otras células tumorales y se cree que esta terapia combinada también podría ser eficaz para esas células.

40 Ejemplos

45 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En algunos ejemplos, se utilizan abreviaturas conocidas por los expertos en la materia o fácilmente accesibles a partir de los documentos citados en los ejemplos, por ejemplo, la ficha técnica publicada por la Agencia Europea del Medicamento.

EJEMPLO 1

50 En este ejemplo, se compararon los efectos de la combinación de un modulador del glutamato, BHV-4157, en combinación con un agente inmunoterápico, anti-PD-1, solos o en un modelo de glioma, sustancialmente como se describe en Zeng, J., et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1 de junio de 2013; 86(2):343-349, partes de los cuales se reproducen a continuación.

55 Células

55 Las células GL261-Luc se cultivan en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) + suero bovino fetal al 10 % + penicilina estreptomicina al 1 % a 37 °C en una incubadora humidificada mantenida con CO al 5 % y con O₂ al 5 % (Gibco).

60 Modelo de tumor

65 Para los experimentos con gliomas ortotópicos se utilizan ratones hembra C57BL/6J (Harlan) de 4 a 6 semanas de edad o de 6 a 8 semanas de edad, tal como se describe en Sonabend AM, Velicu S., Ulasov IV, et al. *A safety and efficacy study of local delivery of interleukin12 transgene by PPC polymer in a model of experimental glioma. Anticancer Drugs.* 2008;19:133-142. Para establecer gliomas singénicos, se inyectan de manera estereotáctica 130.000 células GL261-Luc en un volumen de 1 µl en el cuerpo estriado izquierdo durante 1 minuto en las siguientes coordenadas:

1 mm anterior, 1 mm lateral desde el bregma y 3 mm de profundidad desde la superficie cortical. La carga tumoral se controla mediante imágenes con luciferasa los días 7, 21 y 35 después de la implantación, y los ratones se asignan de manera aleatoria a los grupos de tratamiento en función de la radiancia del tumor, de modo que la radiancia tumoral promedio en cada grupo sea más o menos equivalente. Se sacrifica a los animales cuando muestran signos predeterminados de déficits neurológicos (incapacidad de deambular, pérdida de peso >20 % de la masa corporal, letargia, postura encorvada). La tasa de captación del tumor es del 100 %. Cada grupo tiene de 6 a 10 ratones en experimentos de supervivencia. Todos los experimentos se repiten al menos por triplicado.

Anticuerpos anti-PD-1

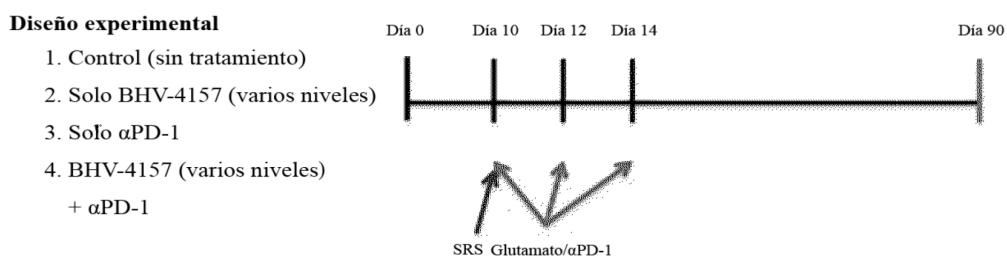
10 El hibridoma G4 productor de anticuerpo monoclonal de hámster anti-PD-1 murino se utiliza para producir anticuerpos como se describe en Hirano F., Kaneko K., Tamura H., et al. *Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity*. *Cancer Res.* 2005;65:1089-1096.

15 Protocolo Específico

10 A ratones hembra C57BL/6J, de 4 a 6 semanas de edad, se les implantó por vía intracranial en el estriado izquierdo 130.000 células GL261 a cada uno. Los ratones fueron alojados y mantenidos de acuerdo con el protocolo del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales en la Instalación de Animales de la Universidad Johns Hopkins. Se 20 tomaron imágenes de los ratones mediante el dispositivo de adquisición de imágenes bioluminiscentes IVIS® (Perkin Elmer) en el día 7, 21 y 35 para evaluar la carga tumoral y se asignaron aleatoriamente a los grupos, 10 ratones por grupo, de la siguiente manera:

- 25 1. Control
- 2. anti-PD-1
- 3. Trigriluzol 15 mg/kg
- 4. Trigriluzol 30 mg/kg
- 5. Trigriluzol 45 mg/kg
- 30 6. anti-PD-1 + Trigriluzol 15 mg/kg
- 7. anti-PD-1 + Trigriluzol 30 mg/kg
- 8. anti-PD-1 + Trigriluzol 45 mg/kg

El protocolo se muestra en la siguiente ilustración:



35 El día 0 representa la fecha de implantación intracranial. El grupo de control 1 no recibió tratamiento. El grupo de control 2 recibió αPD-1 solo a una dosis de 200 µg/animal mediante inyección intraperitoneal en los días 10, 12, 14. Los grupos de control 3, 4 y 5 recibieron BHV-4157 solo en dosis de 15, 30 y 45 mg/kg (respectivamente) mediante 40 inyección intraperitoneal diariamente a partir del día 10. Los grupos de control 6, 7 y 8 recibieron BHV-4157 a dosis de 15, 30 y 45 mg/kg (respectivamente) mediante inyección intraperitoneal diaria a partir del día 10 y αPD-1 a una dosis de 200 µg/animal mediante inyección intraperitoneal en los días 10, 12, 14.

45 El tratamiento finalizó cuando los ratones no mostraron carga tumoral a través de imágenes IVIS. Los animales se sacrificaron de acuerdo con los criterios de valoración humanitarios, incluidas las alteraciones del sistema nervioso central, postura encorvada, letargia, pérdida de peso e incapacidad para caminar.

50 El propósito del experimento era ver si el tratamiento combinado proporcionaba un beneficio sobre cualquiera de los tratamientos por separado. Los resultados se muestran en la figura 1. Como resulta obvio en la figura 1, el tratamiento combinado es sustancialmente mejor que cualquiera de los tratamientos individuales y que los efectos no son simplemente aditivos sino que parecen sinérgicos. Por consiguiente, parece ser que el efecto de los moduladores del glutamato sobre el metabolismo del glutamato/glutamina debilita las células tumorales y hace que el anticuerpo anti-PD-1 sea más eficaz. Sorprendentemente, de conformidad con la presente invención, el porcentaje de supervivencia 55 de los ratones a los 30, 40 y 60 días después de la implantación fue de aproximadamente el doble o más, el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con el modulador del glutamato en combinación con el agente inmunoterápico antineoplásico en comparación con el agente inmunoterápico antineoplásico solo. La tabla 1 a continuación muestra los datos del ejemplo 1.

TABLA 1

PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA DE RATONES DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN DEL TUMOR								
Días después de la implantación del tumor	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Grupo 7	Grupo 8
Control	PD-1	BHV-4157 15 mg/kg	BHV-4157 30 mg/kg	BHV-4157 45 mg/kg	PD-1 + BHV-4157 15 mg/kg	PD-1 + BHV-4157 30 mg/kg	PD-1 + BHV-4157 45 mg/kg	
0	100	100	100	100	100	100	100	100
18	80							
19	70							
20	40					90		
21	30		90	90	90			
22		90	80		80			
23	20	80	70	70	70			
24	10		50	50	60			90
25		70			50	80	80	
26	0	50	30	30			70	
27		40	20		20	70		
28		30	10		10			
29				20	0	60		
30								80
34				10			60	
36			0					
43								70
60		30		10		60	60	70

- 5 Según se deduce de la tabla 1, se puede observar que en el día 26, los ratones del grupo 1 (control) tuvieron una supervivencia del 0 %, los ratones del grupo 2 (PD-1) tuvieron una supervivencia del 50 % y los ratones de los grupos 6, 7 y 8 tuvieron una supervivencia de al menos el 70 hasta el 80 %. Por consiguiente, en el día 26, el cociente de supervivencia del ratón (MSR_{26}) fue de aproximadamente 1,4 a 1,6 (es decir, 70/50 y 80/50). El día 28, los ratones del grupo 1 (control) tuvieron una supervivencia del 0 %, los ratones del grupo 2 (PD-1) tuvieron una supervivencia del 30 % y los ratones de los grupos 6, 7 y 8 tuvieron una supervivencia de al menos el 60 hasta el 80 %. Por consiguiente, en el día 28, el cociente de supervivencia del ratón (MSR_{28}) fue de aproximadamente 2,0 a 2,6 (es decir, 60/30 y 80/30). El día 60, los ratones del grupo 1 (control) tuvieron una supervivencia del 0 %, los ratones del grupo 2 (PD-1) tuvieron una supervivencia del 30 % y los ratones de los grupos 6, 7 y 8 tuvieron una supervivencia del 60 al 70 %. Por consiguiente, en el día 60, el cociente de supervivencia del ratón (MSR_{60}) fue de aproximadamente 2,0 a 2,3 (es decir, 60/30 y 70/30). Preferentemente, de conformidad con la presente invención, el cociente de supervivencia del ratón es de al menos 1,4, más preferentemente al menos 1,6 cuando se mide a los 26 días después de la implantación del tumor (MSR_{26}). Preferentemente, de conformidad con la presente invención, el cociente de supervivencia del ratón es de al menos 2,0, más preferentemente al menos 2,6 cuando se mide a los 28 días después de la implantación del tumor (MSR_{28}). Preferentemente, de conformidad con la presente invención, el cociente de supervivencia del ratón es de al menos 2,0, más preferentemente al menos 2,3 cuando se mide a los 60 días después de la implantación del tumor (MSR_{60}). Preferentemente, de conformidad con la presente invención, el cociente de supervivencia del ratón medido en el momento en que los ratones no tratados alcanzan una supervivencia del 0 %, o posteriormente hasta un tiempo de 60 días después de la implantación del tumor, es de al menos 1,4, al menos 1,6, al menos 2,0, al menos 2,3 o al menos 2,6.
- 25 Normalmente, el tratamiento combinado, es decir, un agente inmunoterápico antineoplásico y un agente modulador del glutamato, de acuerdo con la presente invención proporcionará un cociente de supervivencia del ratón de al menos 2,0, más normalmente al menos 2,3 (medido el día 60, MSR_{60}).

EJEMPLO 2

- 30 A continuación se ilustra un ejemplo de cómo un modulador del glutamato de la presente invención puede utilizarse en el tratamiento combinado con KEYTRUDA™ (pembrolizumab), disponible de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE. UU. Para más información, consulte la ficha técnica abreviada de KEYTRUDA (pembrolizumab) para inyección, para uso intravenoso KEYTRUDA (pembrolizumab) inyectable, para uso intravenoso (uspi-mk3475-iv-1703r007) ("Prospecto de KETRUDA").

Según el prospecto de KETRUDA, KEYTRUDA es un anticuerpo bloqueador del receptor de muerte programada-1

(PD-1) indicado para el tratamiento de: - pacientes con melanoma irresecable o metastásico. - pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores tienen una alta expresión de PD-L1 [(Puntuación de la proporción del tumor (TPS) $\geq 50\%$)], según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK, y sin tratamiento previo de quimioterapia sistémica para el CPNM metastásico. - pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK deben tener una progresión de la enfermedad con la terapia aprobada por la FDA para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA. - pacientes con HNSCC recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia con platino. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basándose en la tasa de respuesta del tumor y la durabilidad de la respuesta. La continuación de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios. - pacientes adultos y pediátricos con HLC refractario, o que hayan recaído tras 3 o más líneas de tratamiento previas. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basándose en la tasa de respuesta del tumor y la durabilidad de la respuesta. La continuación de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

En la ficha técnica de KETRUDA, publicada por la Agencia Europea del Medicamento, se divulga el siguiente estudio clínico. Este estudio no fue realizado por el solicitante, pero se presenta con fines ilustrativos.

20 *Melanoma*

KEYNOTE-006: Ensayo controlado en pacientes con melanoma que no han recibido tratamiento previo con ipilimumab.

25 En KEYNOTE-006 se investigó la seguridad y la eficacia de pembrolizumab, un estudio de fase III multicéntrico, controlado para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes que no habían recibido anteriormente ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 (n = 279) o 3 semanas (n = 277) o ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas (n = 278). No era necesario que los pacientes con melanoma con mutación BRAF V600E hubieran recibido un tratamiento previo con inhibidores de BRAF. Los pacientes fueron tratados 30 con pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmara la progresión de la enfermedad. La evaluación del estado del tumor se realizó a las 12 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguido de cada 12 semanas posteriormente. De los 834 pacientes, el 60 % eran varones, el 44 % tenía ≥ 65 años (la mediana de edad era de 62 años [rango 18-89]) y el 98 % era de raza blanca. 35 El sesenta y cinco por ciento de los pacientes tenían un estadio M1c, el 9 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales, el 66 % no se había sometido a ninguna terapia previa y el 34% se había sometido a una. El treinta y uno por ciento tenía un estado de rendimiento ECOG de 1, el 69 % tenía un estado de rendimiento ECOG de 0 y el 32 % tenía una LDH elevada. Se notificaron mutaciones de BRAF en 302 pacientes (36 %). Entre los pacientes con tumores con mutación de BRAF, 139 (46 %) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF. Las medidas primarias de 40 eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP; según la revisión de la Evaluación Integrada de Radiología y Oncología [IRO] utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST], versión 1.1) y la supervivencia global (SG). Las medidas de eficacia secundarias fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta. En la tabla 2 se resumen las medidas de eficacia clave en pacientes que no han recibido tratamiento con ipilimumab.

45 Tabla 2: Respuesta a pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en pacientes con melanoma avanzado sin ipilimumab en KEYNOTE-006*

Criterio de valoración	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n = 277	Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n = 278
SG			
Número (%) de pacientes con acontecimientos	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40 %)
Cociente de riesgos* (IC del 95 %)	0,69 (0,52, 0,90)	0,63 (0,47, 0,83)	---
Valor de p [†]	0,00358	0,00052	---
Mediana en meses (IC del 95 %)	No alcanzada (NA, NA)	No alcanzada (NA, NA)	No alcanzada (13, NA)
SSP			

(continuación)

Criterio de valoración	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n = 277	Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n = 278
Número (%) de pacientes con acontecimientos	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68 %)
Cociente de riesgos* (IC del 95 %)	0,58 (0,47, 0,72)	0,58 (0,46, 0,72)	---
Valor de p [†]	<0,00001	<0,00001	---
Mediana en meses (IC del 95 %)	4,1 (2,9, 6,9)	5,5 (3,4, 6,9)	2,8 (2,8, 2,9)
Mejor respuesta global			
TRO % (IC del 95 %)	33 % (27, 39)	34 % (28, 40)	12 % (8,16)
Remisión completa, %		5 %	1 %
Remisión parcial, %	27 %	29 %	10 %
Duración de la remisión[‡]			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,4+, 8,1+)	8,3 (1,4+, 8,3)	No alcanzada (1,1+, 7,9+)
% en curso	97 %	89 %	88 %

* Cociente de riesgos (pembrolizumab comparado con docetaxel) basado en el modelo de riesgos proporcionales estratificado de Cox

† Basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada

‡ Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como remisión completa o parcial confirmada

NA = no disponible

De acuerdo con la presente invención, los pacientes que participan en un estudio como el descrito anteriormente pueden ser tratados con un agente modulador del glutamato, por ejemplo, riluzol o su profármaco BHV-4157 (2-amino-N-{{[metil({{[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamoi]metil}carbamoi]metil}acetamida) en tratamiento combinado. El régimen de tratamiento específico puede determinarse por un experto en la materia. Sin embargo, con fines ilustrativos, se puede tener en cuenta lo siguiente a la hora de diseñar el régimen de tratamiento. Las abreviaturas utilizadas a continuación son comúnmente conocidas por los expertos en la materia.

5 10 CONSIDERACIONES PARA EL USO DE AGENTES MODULADORES DEL GLUTAMATO EN COMBINACIÓN CON ANTICUERPOS BLOQUEADORES DE PD-1 UTILIZANDO BHV-4157 Y PEMBROLIZUMAB COMO EJEMPLO

Sinopsis del protocolo

Vía de administración:	<ul style="list-style-type: none"> PO (BHV-4157) IV (pembrolizumab)
Enmascaramiento del ensayo:	Ninguno
Tratamientos de ensayo:	<ul style="list-style-type: none"> BHV-4157+ pembrolizumab
Grupos de tratamiento:	Estudio de aumento gradual de la dosis de un solo grupo de BHV-4157 con pembrolizumab, seguido de la cohorte de BHV-4157 a la dosis máxima tolerada (DMT)
Diseño del estudio:	El estudio combinará BHV-4157 en cohortes de dosis crecientes con una dosis constante de pembrolizumab para identificar la DMT de BHV-4157.
Objetivos del estudio:	Determinar la seguridad y la eficacia preliminar de BHV-4157 en combinación con pembrolizumab en pacientes con cáncer avanzado.
Hipótesis de investigación:	El tratamiento combinado con BHV-4157 + anticuerpo anti-PD-1 será tolerable y demostrará una eficacia preliminar.
Criterios de inclusión principales:	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes deben tener una neoplasia sólida histológicamente confirmada (excluido el linfoma) que es metastásica o no resecable para la que existe una expectativa razonable de respuesta al pembrolizumab. Enfermedad medible o evaluable ECOG 0-2 Función orgánica adecuada Ausencia de medicamentos inmunodepresores sistémicos Ausencia de metástasis activas en el SNC
Criterios de evaluación:	<ul style="list-style-type: none"> La toxicidad será evaluada mediante CTAC v 4.0 La eficacia se evaluará mediante la versión 1.1 de RECIST

(continuación)

Número de sujetos:	• De 12 a 27
Estadística:	Método de intervalo de probabilidad de toxicidad semibayesano modificado (mTPI) para el aumento gradual de la dosis en la fase I
Estudios correlativos:	<p>Se analizarán muestras de sangre y de tumores antes y después del tratamiento para</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunidad: reducción de Treg, MDSC, TAM, aumento de TIL, aumento de la expresión de PD-L1, aumento del perfil de expresión de genes relacionados con la inmunidad • Angiogénesis: disminución de IL-8 y VEGF • Transducción de señales en vías metabólicas clave: disminución de MAPK, ERK, PI3K/AKT, efectos sobre WNT/beta-catenina/ATF3/CCL4 • Exosomas: Disminución de la formación de exosomas, disminución de la producción de CCL4 y M-CSF
Período estimado de inscripción:	1,5 años
Duración de la participación de los sujetos:	Hasta 1 año
Duración estimada del ensayo:	2 años

Tratamiento: los sujetos podrían recibir tratamiento con una dosis oral diaria de BHV-4157 con tratamiento IV con pembrolizumab a intervalos predeterminados, tales como, por ejemplo, las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11. El criterio principal de valoración es la dosis máxima tolerada (DMT) de BHV-4157 y la dosis recomendada para la fase II (DRF2). Los criterios de valoración secundarios incluyen:

- tasa de respuesta objetiva (TRO)
- tipo de acontecimiento adverso, gravedad y frecuencia
- tiempo de supervivencia (SG), tasas de supervivencia de referencia a 1 y 2 años
- duración de la remisión para los pacientes que responden al tratamiento
- tiempo hasta la enfermedad progresiva (TEP)
- tiempo hasta el fracaso del tratamiento
- tiempo hasta la siguiente terapia o muerte (TTNTD)
- ausencia de nuevas metástasis
- ciencia correlativa: cambios en el microambiente tumoral y en la sangre periférica en las siguientes categorías:

- Expresión de TIL y PD-L1
- Fenotipos de células inmunitarias y expresión genética
- Marcadores de angiogénesis
- Moléculas efectoras metabólicas
- Formación de exosomas

Al finalizar el estudio descrito anteriormente, se pueden realizar estudios adicionales para determinar la eficacia, el perfeccionamiento de las dosis, los efectos secundarios y otros aspectos similares, con el fin de identificar tratamientos útiles para los pacientes sometidos a un tratamiento inmunoncoológico en combinación con un agente modulador del glutamato.

EJEMPLO 3

A continuación se ilustra un ejemplo de cómo un modulador del glutamato de la presente invención puede utilizarse en la terapia de combinación con OPDIVO® (nivolumab), disponible en Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ EE. UU. Para más información, consulte la ficha técnica abreviada de OPDIVO (nivolumab) inyección, para uso intravenoso (1506US1700258-01-01) ("Prospecto de OPDIVO").

Según el prospecto de OPDIVO, OPDIVO es un anticuerpo bloqueador del receptor de muerte programada-1 (PD-1) indicado para el tratamiento de pacientes con: • Melanoma irresecable o metastásico con BRAF V600 de tipo silvestre, como agente individual. • Melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600, como agente individual. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la supervivencia sin progresión. La continuación de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios. • Melanoma no resecable o metastásico, en combinación con Ipilimumab. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la supervivencia sin progresión. La continuación de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios. • Cáncer de pulmón no microcítico metastásico y progresión en o después de la quimioterapia a base de platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK deben tener una progresión de la

enfermedad con la terapia aprobada por la FDA para estas aberraciones antes de recibir OPDIVO. • Carcinoma de células renales avanzado que ha recibido terapia antiangiogénica previa. • Linfoma de Hodgkin clásico que ha recaído o progresado tras un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT) y brentuximab vedotina tras el trasplante. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta global. La continuación de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos de confirmación. • Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad en o después de un tratamiento a base de platino. • Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:^{*} tenga una progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con platino • tenga una progresión de la enfermedad en los 12 meses siguientes al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia con platino. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta. La continuación de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos de confirmación.

En la ficha técnica de OPDIVO, publicada por la Agencia Europea del Medicamento, se divulga el siguiente estudio clínico. Este estudio no fue realizado por el solicitante, pero se presenta con fines ilustrativos.

Melanoma - Estudio aleatorio de fase III comparativo con dacarbazina (CA209066)

Se evaluó la seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en un estudio de fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento (CA209066). El estudio incluyó a pacientes adultos (de 18 años o más) con melanoma confirmado, sin tratamiento previo, en estadio III o IV con BRAF de tipo silvestre y con una puntuación del estado de rendimiento ECOG de 0 o 1. Se excluyeron del estudio los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa, melanoma ocular o metástasis cerebrales o leptomenígeas activas. Se aleatorizó a un total de 418 pacientes para recibir nivolumab (n = 210) administrado por vía intravenosa a lo largo de 60 minutos a 3 mg/kg cada 2 semanas o dacarbazina (n = 208) a 1000 mg/m² cada 3 semanas. La aleatorización se estratificó según el estado de PD-L1 del tumor y el estadio M (M0/M1a/M1b frente a M1c). El tratamiento se mantuvo mientras se observó un beneficio clínico o hasta que el tratamiento dejó de ser tolerado. Se permitió el tratamiento después de la progresión de la enfermedad a los pacientes que obtuvieron un beneficio clínico y no tuvieron efectos adversos sustanciales con el fármaco del estudio, según lo determine el investigador. Las evaluaciones del tumor, según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, se llevaron a cabo 9 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas. La medida de resultado de eficacia primaria fue la supervivencia global (SG). Las medidas de eficacia secundarias clave fueron la SSP y la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluadas por los investigadores. Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 18-87), el 59 % eran varones y el 99,5 % eran de raza blanca. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación ECOG de 0 (64 %) o 1 (34 %). El sesenta y uno por ciento de los pacientes tenía la enfermedad en estadio M1c al entrar en el estudio. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes tenía un melanoma cutáneo y el 11 % un melanoma de la mucosa; el 35 % de los pacientes tenía un melanoma PD-L1 positivo (>5 % de expresión en la membrana de las células tumorales). El diecisés por ciento de los pacientes había recibido un tratamiento adyuvante previo; el tratamiento adyuvante más común fue el interferón (9 %). El cuatro por ciento de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales, y el 37 % de los pacientes tenía un nivel inicial de LDH superior al LSN al inicio del estudio. Los resultados de la eficacia se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados de eficacia (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazina (n = 208)
Supervivencia global		
Acontecimientos	50 (23,8)	96 (46,2)
Cociente de riesgo	0,42	
IC del 99,79 %	(0,25, 0,73)	
IC de 95 %	(0,30, 0,60)	
valor de p	<0,0001	
Mediana (IC del 95 %)	No alcanzada	10,8 (9,33, 12,09)
Tasa (IC del 95 %)		
A los 6 meses	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
A los 12 meses	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)
Supervivencia sin progresión		
Acontecimientos	108 (51,4)	163 (78,4)
Cociente de riesgo	0,43	

(continuación)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazina (n = 208)
IC del 95 % valor de p	(0,34, 0,56) <0,0001	
Mediana (IC del 95 %)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Tasa (IC del 95 %)		
A los 6 meses	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
A los 12 meses	41,8 (34,0, 49,3)	NA
Respuesta objetiva (IC del 95 %)	84 (40,0 %) (33,3, 47,0)	29 (13,9 %) (9,5, 19,4)
Cociente de probabilidad (IC del 95 %)	4,06 (2,52, 6,54)	
valor de p	<0,0001	
Remisión completa (RC)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Remisión parcial (RP)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Enfermedad estable (EE)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	No alcanzada (0* - 12,5*)	6,0 (1,1 - 10,0*)
Mediana de tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,1 (1,2 - 7,6)	2,1 (1,8-3,6)

(***) indica una observación censurada.

De acuerdo con la presente invención, los pacientes que participan en un estudio como el descrito anteriormente pueden ser tratados con un agente modulador del glutamato, por ejemplo, riluzol o su profármaco BHV-4157 (2-amino-N-{{[metil({[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamoil}metil]carbamoil]metil}acetamida). El régimen de tratamiento con el agente modulador del glutamato puede, por ejemplo, ser como se ha descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 4

- 10 A continuación se ilustra un ejemplo de cómo un modulador del glutamato de la presente invención puede utilizarse en la terapia de combinación con YERVOY® (ipilimumab), disponible en Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ EE. UU. Para más información, consulte la ficha técnica abreviada de YERVOY (ipilimumab) inyección, para uso intravenoso (1506US1700258-01-01) ("Prospecto de YERVOY").
- 15 Según el prospecto de YERVOY, YERVOY es un anticuerpo bloqueador del antígeno citotóxico de linfocitos T 4 (CTLA-4) humano, indicado para:• Tratamiento del melanoma irrecesable o metastásico. • Tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo con afectación patológica de los ganglios linfáticos regionales de más de 1 mm que han sido sometidos a una resección completa, incluida la linfadenectomía total.
- 20 En la ficha técnica de YERVOY, publicada por la Agencia Europea del Medicamento, se divulga el siguiente estudio clínico. Este estudio no fue realizado por el solicitante, pero se presenta con fines ilustrativos.

MDX010-20

- 25 En un estudio de fase III con doble enmascaramiento se inscribieron pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) que habían sido tratados previamente con regímenes que contenían uno o más de los siguientes: IL-2, dacarbazina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 3:1:1 para recibir ipilimumab 3 mg/kg + una vacuna de péptido gp100 en investigación (gp100), ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia, o gp100 solo. Todos los pacientes eran del tipo HLA-A2*0201; este tipo de HLA apoya la presentación inmunológica de gp100. Los pacientes se inscribieron independientemente de su estado de mutación BRAF inicial. Los pacientes recibieron ipilimumab cada 3 semanas durante 4 dosis según su tolerancia (tratamiento de inducción). Los pacientes con un aparente aumento de la carga tumoral antes de finalizar el periodo de inducción continuaron con el tratamiento de inducción según su tolerancia si tenían un estado de rendimiento adecuado. La evaluación de la respuesta del tumor al ipilimumab se realizó aproximadamente en la semana 12, tras

la finalización de la terapia de inducción. Se ofreció un tratamiento adicional con ipilimumab (retratamiento) a aquellos que desarrollaron EP después de una respuesta clínica inicial (RP o RC) o después de una EE (según los criterios modificados de la OMS) >3 meses desde la primera evaluación del tumor. El criterio de valoración principal fue la SG en el grupo de ipilimumab+ gp100 frente al grupo de gp100. Los criterios de valoración secundarios clave fueron la SG en el grupo de ipilimumab+ gp100 frente al grupo de ipilimumab en monoterapia y en el grupo de ipilimumab en monoterapia frente al grupo de gp100. Se aleatorizó a un total de 676 pacientes: 137 al grupo de monoterapia con ipilimumab, 403 al grupo de ipilimumab + gp100, y 136 al grupo de gp100 solo. La mayoría había recibido las 4 dosis durante la inducción. Treinta y dos pacientes recibieron un nuevo tratamiento: 8 en el grupo de monoterapia con ipilimumab, 23 en el grupo de ipilimumab + gp100, y 1 en el grupo de gp100. La duración del seguimiento fue de hasta 55 meses. Las características iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos. La mediana de edad fue de 57 años. La mayoría (71-73 %) de los pacientes tenían la enfermedad en estadio M1c y el 37-40 % de los pacientes tenían una deshidrogenasa láctica (LDH) elevada al inicio. Un total de 77 pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebrales previamente tratadas. Los regímenes que contienen ipilimumab demostraron una ventaja estadísticamente significativa sobre el grupo de control de gp100 en cuanto a la SG. El cociente de riesgo (HR) para la comparación de la SG entre la monoterapia con ipilimumab y gp100 fue de 0,66 (IC del 95 %: 0,51, 0,87; p = 0,0026). 17 Por análisis de subgrupos, el beneficio de la SG observado fue uniforme en la mayoría de los subgrupos de pacientes (estadio M [metástasis], interleucina-2 anterior, LDH basal, edad, sexo y el tipo y número de tratamientos previos). Sin embargo, para mujeres de más de 50 años, los datos que apoyan un beneficio para la SG del tratamiento con ipilimumab fueron limitados. Por lo tanto, la eficacia de ipilimumab en mujeres mayores de 50 años es incierta. Como el análisis de subgrupos incluye solo un pequeño número de pacientes, no se pudieron extraer conclusiones definitivas a partir de estos datos. La mediana y las tasas estimadas de SG a los 1 y 2 años se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Supervivencia global en MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100* n = 136
Mediana de meses (IC del 95 %)	10 meses (8,0, 13,8)	6 meses (5,5, 8,7)
SG a 1 año % (IC del 95 %)	46 % (37,0, 54,1)	25 % (18,1, 32,9)
SG a los 2 años % (IC del 95 %)	24 % (16,0, 31,5)	14 % (8,0, 20,0)

* la vacuna con péptido gp100 es un control experimental

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, la mediana de la SG fue de 22 meses y de 8 meses para los pacientes con EE y con EP, respectivamente. En el momento de este análisis, las medianas no se alcanzaron para los pacientes con RC o RP. Para los pacientes que requirieron un nuevo tratamiento, el BORR fue del 38 % (3/8 pacientes) en el grupo de monoterapia con ipilimumab, y del 0 % en el grupo de gp100. La tasa de control de la enfermedad (TCE) (definida como RC+RP+EE) fue del 75 % (6/8 pacientes) y del 0 %, respectivamente. Debido al número limitado de pacientes en estos análisis, no se puede extraer ninguna conclusión definitiva sobre la eficacia del retratamiento con ipilimumab. El desarrollo o el mantenimiento de la actividad clínica tras el tratamiento con ipilimumab fue similar con o sin el uso de corticoesteroides sistémicos.

De acuerdo con la presente invención, los pacientes que participan en un estudio como el descrito anteriormente pueden ser tratados con un agente modulador del glutamato, por ejemplo, riluzol o su profármaco BHV-4157 (2-amino-N-[metil([6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamoil]metil)carbamoil]acetamida). El régimen de tratamiento con el agente modulador del glutamato puede, por ejemplo, ser como se ha descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 5

A continuación se ilustra un ejemplo de cómo un modulador del glutamato de la presente invención puede utilizarse en el tratamiento combinado con KEYTRUDA® (pembrolizumab), disponible de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE. UU. Para más información, consulte la ficha técnica abreviada de KEYTRUDA® (pembrolizumab) para inyección, para uso intravenoso KEYTRUDA® (pembrolizumab) inyectable, para uso intravenoso (uspi-mk3475-iv-1703r007) ("Prospecto de KETRUDA").

En la ficha técnica de KETRUDA, publicada por la Agencia Europea del Medicamento, se divulga el siguiente estudio clínico. Este estudio no fue realizado por el solicitante, pero se presenta con fines ilustrativos.

CPNM - KEYNOTE-010: Ensayo controlado de pacientes con CPNM previamente tratados con quimioterapia

En KEYNOTE-010 se investigó la seguridad y la eficacia de pembrolizumab, un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y controlado para el tratamiento del CPNM avanzado en pacientes previamente tratados con quimioterapia con platino. Los pacientes tenían una expresión de PD-L1 con un TPS de ≥ 1 % basado en el kit PDL1 IHC 22C3 pharmDxTM. Los pacientes con una mutación de activación del EGFR o una translocación de ALK también tenían una progresión de la enfermedad con el tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir pembrolizumab. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir pembrolizumab a una dosis de 2 (n = 344) o 10 mg/kg (n = 346) cada 3 semanas o docetaxel a una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas (n = 343) hasta la

progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias; una patología que requiriese inmunosupresión; o que hayan recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas anteriores. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Las características de referencia de esta población incluían: mediana de edad de 63 años (el 42 % tiene 65 años o más); 5 61 % de varones; 72 % blancos y 21 % asiáticos y 34 % y 66 % con un estado de rendimiento ECOG 0 y 1, respectivamente. Las características de la enfermedad eran escamosas (21 %) y no escamosas (70 %); M1 (91 %); 10 metástasis cerebrales estables (15 %) y la incidencia de las mutaciones fue EGFR (8 %) o ALK (1 %). El tratamiento anterior incluyó pauta con doble platino (100 %); los pacientes recibieron una (69 %) o dos o más (29 %) líneas de tratamiento. Las medidas de resultado de eficacia primarias fueron la SG y la SLP, evaluadas mediante una revisión centralizada independiente y con ocultación (BICR), utilizando RECIST 1.1. Las medidas de eficacia secundarias fueron la TRG y la duración de la respuesta. La tabla 5 resume las medidas clave de eficacia para toda la población (TPS $\geq 1\%$) y para los pacientes con TPS $\geq 50\%$.

15 Tabla 5: Respuesta a pembrolizumab 2 o 10 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con CPNM previamente tratados en KEYNOTE-010

Criterio de valoración	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas
TPS $\geq 1\%$			
Número de pacientes	344	346	343
SG			
Número (%) de pacientes con acontecimientos	172 (50 %)	156 (45 %)	193 (56 %)
Cociente de riesgos* (IC del 95 %)	0,71 (0,58, 0,88)	0,61 (0,49, 0,75)	---
Valor de p [†]	<0,001 [‡]	<0,001 [‡]	---
Mediana en meses (IC del 95 %)	10,4 (9,4, 11,9)	12,7 (10,0, 17,3)	8,5 (7,5, 9,8)
SSP[§]			
Número (%) de pacientes con acontecimientos	266 (77 %)	255 (74 %)	257 (75 %)
Cociente de riesgos* (IC del 95 %)	0,88 (0,73, 1,04)	0,79 (0,66, 0,94)	---
Valor de p [†]	0,068	0,005	---
Mediana en meses (IC del 95 %)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,6, 4,3)	4,0 (3,1, 4,2)
Tasa de respuesta global[§]			
TRG % [¶] (IC del 95 %)	18 % (14, 23)	18 % (15, 23)	9 % (7, 13)
Duración de la remisión^{§,#,b}			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (0,7+, 20,1+)	No alcanzada (2,1+, 17,8+)	6,2 (1,4+, 8,8+)
% en curso	73 %	72 %	34 %
TPS $\geq 50\%$			
Número de pacientes	139	151	152
SG			
Número (%) de pacientes con acontecimientos	58 (42 %)	60 (40 %)	86 (57 %)
Cociente de riesgos* (IC del 95 %)	0,54 (0,38, 0,77)	0,50 (0,36, 0,70)	---
Valor de p [†]	<0,001 [‡]	<0,001 [‡]	---
Mediana en meses (IC del 95 %)	14,9 (10,4, NA)	17,3 (11,8, NA)	8,2 (6,4, 10,7)
SSP[§]			
Número (%) de pacientes con acontecimientos	89 (64 %)	97 (64 %)	118 (78 %)

(continuación)

Criterio de valoración	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas	Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas
Cociente de riesgos* (IC del 95 %)	0,58 (0,43, 0,77)	0,59 (0,45, 0,78)	---
Valor de p [†]	<0,001 [‡]	<0,001 [‡]	---
Mediana en meses (IC del 95 %)	5,2 (4,0, 6,5)	5,2 (4,1, 8,1)	4,1 (3,6, 4,3)
Tasa de respuesta global[§]			
TRG % [¶] (IC del 95 %)	30 % (23, 39)	29 % (22, 37)	8 % (4, 13)
Duración de la remisión^{§, #, &}			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (0,7+, 16,8+)	No alcanzada (2,1+, 17,8+)	8,1 (2,1+, 8,8+)
% en curso	76 %	75 %	33 %

* Cociente de riesgos (pembrolizumab comparado con docetaxel) basado en el modelo de riesgos proporcionales estratificado de Cox

† Basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada

‡ Estadísticamente significativo según un nivel de α preespecificado ajustado para la multiplicidad

§ Evaluado por una revisión central independiente con ocultación (BICR) utilizando RECIST 1.1

¶ Todas las remisiones fueron remisiones parciales

Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como remisión completa o parcial confirmada

b Incluye 30, 31 y 2 pacientes con remisiones en curso de 6 meses o más en los grupos de pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg y docetaxel, respectivamente

& Incluye 22, 24 y 1 pacientes con remisiones en curso de 6 meses o más en los grupos de pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg y docetaxel, respectivamente

5 Los resultados de eficacia fueron similares para los grupos de 2 mg/kg y 10 mg/kg de pembrolizumab. Los resultados de eficacia en cuanto a la SG fueron uniformes independientemente de la edad de la muestra tumoral (nueva o de archivo), según una comparación entre grupos. En los análisis de subgrupos, se observó un menor beneficio en la supervivencia de pembrolizumab en comparación con docetaxel en los pacientes que nunca habían fumado o en los pacientes con tumores que albergaban mutaciones activadoras del EGFR que recibieron al menos quimioterapia basada en platino y un inhibidor de tirosina cinasa; sin embargo, debido al reducido número de pacientes, no se pudieron extraer conclusiones definitivas a partir de estos datos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con tumores que no expresan PD-L1.

10 De acuerdo con la presente invención, los pacientes que participan en un estudio como el descrito anteriormente pueden ser tratados con un agente modulador del glutamato, por ejemplo, riluzol o su profármaco BHV-4157 (2-amino-N-{{[metil({[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamoil}metil)carbamoil]metil}acetamida). El régimen de tratamiento con el agente modulador del glutamato puede, por ejemplo, ser como se ha descrito en el ejemplo 2.

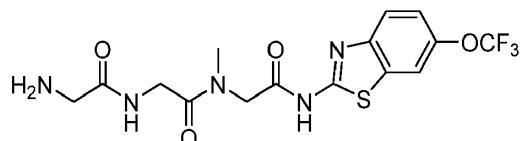
15 A lo largo de la presente solicitud, las distintas publicaciones están referenciadas por el nombre del autor y la fecha, o por el número de patente o el número de publicación de la patente. La cita de una referencia en este documento no debe interpretarse como un reconocimiento de que dicha referencia representa la técnica anterior a la presente invención.

20 Los expertos en la materia reconocerán o serán capaces de determinar, usando únicamente la experimentación habitual, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Por ejemplo, se pretende, de acuerdo con la presente invención, que la terapia combinada que utiliza un agente modulador del glutamato y un agente inmunoterápico pueda emplearse para tratar cánceres distintos de los específicos divulgados en la descripción y los ejemplos del presente documento. Además, pueden emplearse agentes moduladores del glutamato y agentes inmunoterápicos distintos de los descritos en la descripción y los ejemplos del presente documento. Además, se pretende que los elementos específicos dentro de las listas de elementos, o los grupos de subconjuntos de elementos dentro de grupos más grandes de elementos, puede combinarse con otros artículos específicos, subgrupos de artículos o grupos más grandes de artículos, haya o no una divulgación específica en el

presente documento que identifique dicha combinación.

REIVINDICACIONES

5 1. Un modulador del glutamato y un agente inmunoterápico antineoplásico para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesite, en donde el agente inmunoterápico antineoplásico es un inhibidor de puntos de control seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1, y en donde el modulador del glutamato tiene la siguiente fórmula:



10 2. El modulador del glutamato y el agente inmunoterápico antineoplásico para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona entre nivolumab, pembrolizumab y pidilzumab.

15 3. El modulador del glutamato y el agente inmunoterápico antineoplásico para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el anticuerpo anti-PD-L1 se selecciona entre BMS-936559, durvalumab, atezolizumab, avelumab y MDX-1105.

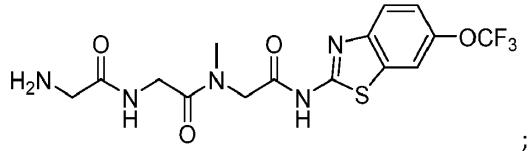
20 4. El modulador del glutamato y el agente inmunoterápico antineoplásico para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el modulador del glutamato y el agente inmunoterápico antineoplásico tienen la capacidad de proporcionar un coeficiente de supervivencia del ratón de al menos 2,0 en el día 60 después del implante del tumor en los ratones (MSR₆₀), en donde la expresión "coeficiente de supervivencia del ratón" se refiere a un valor calculado dividiendo: (i) el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con un agente inmunoterápico antineoplásico más un agente modulador del glutamato, entre (ii) el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con un agente inmunoterápico antineoplásico solo.

25 5. El modulador del glutamato y el agente inmunoterápico antineoplásico para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículos, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de

30 Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas, incluida leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por el amianto, y cualquier combinación de los mismos.

40 6. Un kit para su uso en un método de tratamiento de un paciente afectado de cáncer, comprendiendo el kit:

45 (a) un agente inmunoterápico antineoplásico, en donde el agente inmunoterápico antineoplásico es un inhibidor del punto de control seleccionado entre un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1;
 (b) un agente modulador del glutamato que tiene la siguiente fórmula:



50 y
 (c) instrucciones para administrar el agente inmunoterápico antineoplásico en combinación con el agente modulador del glutamato para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

7. El kit para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente inmunoterápico antineoplásico se selecciona entre nivolumab, pembrolizumab, pidilzumab, durvalumab, atezolizumab y avelumab.

Figura 1

