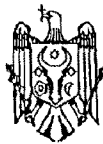




MD/EP 3455258 T2 2022.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3455258 (13) T2

(51) Int. Cl: C07K 16/28 (2006.01.01)
A61N 5/00 (2006.01.01)
A61N 5/10 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0333 (22) Data de depozit: 2017.05.12 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17726759.8, 2017.05.12 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3455258, 2019.03.20 (31) Numărul cererii prioritare: 201662335743 P; 201662340142 P; 201662348546 P; 201662350305 P; 201662364920 P; 201662374020 P; 201762451274 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.05.13; 2016.05.23; 2016.06.10; 2016.06.15; 2016.07.21; 2016.08.12; 2017.01.27 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US; US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2022, 2022.02.28 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 41/2021, 2021.10.13 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2019, 2019.04.30
(71) Solicitant: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., US (72) Inventatori: LOWY Israel, US; FURY Matthew G., US (73) Titular: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., US (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Metode de tratament al cancerului de piele prin administrarea unui inhibitor PD-1

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la metode pentru tratarea, reducerea severității sau inhibarea creșterii cancerului (de exemplu, tumorilor solide). Metodele prezentei invenții cuprind administrarea unui subiect, care are nevoie de aceasta, a unei cantități terapeutic

2

eficiente de un antagonist al morții programate 1 (PD-1) (de exemplu, un anticorp anti-PD-1), opțional, în combinație cu radioterapie. În unele variante de realizare metodele cuprind administrarea radiației hipo-fracționate în combinație cu un anticorp anti-PD-1 sau un

MD/EP 3455258 T2 2022.02.28

fragment al acestuia pentru a obține un efect
inhibitor prelungit de inhibare a tumorii.

Secvențe: 10

Revendicări: 16

Figuri: 14

(54) Methods of treating skin cancer by administering a pd-1 inhibitor

(57) Abstract:

¹
The present disclosure provides methods for treating, reducing the severity, or inhibiting the growth of cancer (e.g., skin cancer). The methods of the present disclosure comprise administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a programmed death 1 (PD-1) antagonist (e.g.,

²
an anti-PD-1 antibody). In certain embodiments, the skin cancer is cutaneous squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma.

Sequences: 10

Claims: 16

Fig.: 14

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

Prezenta invenție se referă la metode pentru tratarea cancerului de piele care cuprind administrarea la un subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp care se leagă în mod specific la receptorul de moarte programată 1 (PD-1).

STADIUL TEHNICII

Cancerul de piele este cel mai frecvent cancer din Statele Unite (Guy ș.a 2015, Am. J. Prev. Med. 48:183-7). Se estimează că 5,4 milioane de cazuri de cancer de piele non-melanom, inclusiv carcinomul bazocelular și carcinomul cu celule scuamoase, au fost diagnosticate în Statele Unite în 2012 (Rogers ș.a 2015, JAMA Dermatol., Published online April 30, 2015). Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CSCC) este a doua cea mai frecventă malignitate din SUA, după carcinomul bazocelular (BCC) (Karia ș.a 2013, J. Am. Acad. Dermatol. 68:957-966). Factorii de risc pentru CSCC includ expunerea la UV, vârsta înaintată și imunosupresia (Alam ș.a 2001, New Engl. J. Med. 344 (975-983); Madan 2010, Lancet 375: 673- 685). Deși marea majoritate a persoanelor cu diagnostic de CSCC, sau BCC au un prognostic foarte favorabil, CSCC are o tendință mai mare pentru recidive agresive decât BCC. Indivizii diagnosticați cu CSCC, spre deosebire de cei diagnosticați cu BCC, au o mortalitate crescută în comparație cu martorii potriviți în funcție de vârstă (Rees ș.a 2015, Int. J. Cancer 137: 878-84).

Rezecția chirurgicală este piesa centrală a managementului clinic al CSCC. Scopul principal este rezecția completă a cancerului, iar rezultatul cosmetic acceptabil este un obiectiv secundar. Factorii asociați cu un prognostic prost în CSCC includ dimensiunea tumorii > 2 cm, adâncimea tumorii > 2 mm, invazia perineurală, imunosupresia gazdei și leziunile recurente. Pentru procentul mic de pacienți care dezvoltă boală locală non-rezecabilă recurentă sau metastatică, opțiunile de tratament sunt limitate. Pacienților li se poate administra radioterapie postoperatorie. Chimioterapia nu este o opțiune atractivă pentru mulți pacienți din cauza preocupărilor legate de siguranță și tolerabilitate.

Cel mai frecvent subtip clinic este BCC nodular. Subtipurile clinice mai puțin frecvente sunt superficiale, morfoeice (fibrozante) și fibroepiteliale. Majoritatea pacienților se vindecă prin intervenție chirurgicală, dar un mic procent dintre pacienți dezvoltă boală local avansată sau metastatică nerezecabilă. Practic, toate BCCs sunt caracterizate prin semnalizarea aberantă a căii de semnalizare a aricului, cel mai frecvent din cauza mutației sporadice cu pierdere a funcției în gena care codifică omologul proteinei patched (PTCH), un supresor tumoral. O mutație PTCH are ca rezultat pierderea inhibării mediate de patch a receptorului Smoothened cuplat la proteina G (SMO), sporind astfel semnalizarea în aval care are ca rezultat proliferarea celulară necontrolată (Sekulic ș.a 2016, Cell 164:831). Recunoașterea rolului oncogen al SMO în BCC a condus la dezvoltarea vismodegibului și a sonidegibului, inhibitori ai SMO disponibili pe cale orală, denumiți în general inhibitori Hedgehog (HHIs). Pe lângă efectele secundare adverse ale HHIs, s-a constatat că, pentru pacienții care progresează pe un HHI (vismodegib), tratamentul ulterior cu un alt HHI (sonidegib) nu a dus la inhibarea tumorii (Danial ș.a 2016, Clin. Cancer Res. 22: 1325-29). Nu există un agent aprobat pentru BCC la pacienții care au prezentat progresie a bolii la terapia HHI, sau care sunt intoleranți la terapia anterioară cu HHI.

Prin urmare, este nevoie de terapii sistemice sigure și eficiente pentru cancerul de piele, inclusiv CSCC și BCC.

WO 2015/112800 dezvăluie anticorpi care leagă PD-1 și metode de utilizare. Identificatorul de studii clinice NCT02760498 (The Clinical Trials Identifier NCT02760498) din arhiva ClinicalTrials.gov (20160502) se referă la un studiu al REGN2810 la pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase avansat. Mahoney ș.a (2015) Clinical Therapeutics, 37, 764-782 oferă o trecere în revistă a literaturii despre blocarea PD-1 și PD-L1 și se concentrează pe studiile clinice raportate care au inclus pacienți cu melanom. "ESMO 2014: Results of a Phase III Randomised Study of Nivolumab in Patients with Advanced Melanoma After Prior Anti-CTLA4 Therapy", European Society for Medical Oncology, (20140929) dezvăluie rezultatele unui studiu deschis, randomizat de fază III. Topalian ș.a (2012) The New England Journal of Medicine, 366, 2443-2454 dezvăluie siguranță a, activitatea și corelațiile imune ale unui anticorp anti-PD-1 în cancer.

SCURT REZUMAT AL INVENȚIEI

Conform anumitor aspecte, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru tratarea sau ameliorarea a cel puțin unui simptom sau a unei indicații, sau pentru inhibarea creșterii cancerului la

un subiect. Metodele conform acestui aspect al dezvoltării cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un anticorp, sau un fragment al acestuia care leagă antigenul care se leagă în mod specific la moartea programată 1 (PD-1), opțional, în combinație cu terapia prin iradiere.

Conform anumitor aspecte, prezenta dezvoltare include metode de tratare a cancerului, inclusiv a unei tumori solide, metodele cuprinzând selectarea unui subiect cu cancer și administrarea uneia sau mai multor doze de anticorp anti-PD-1 în combinație cu una sau mai multe doze de terapie cu radiații. În anumite aspecte, administrarea combinației are ca rezultat o eficacitate terapeutică sporită sau o eficacitate anti-tumorală în comparație cu administrarea fie a anticorpului, fie a radiației singure.

În anumite aspecte ale prezentei dezvoltări, sunt furnizate metode pentru tratarea sau ameliorarea a cel puțin unui simptom sau a unei indicații, sau inhibarea creșterii cancerului la un subiect. În anumite aspecte ale prezentei dezvoltări, sunt furnizate metode pentru întârzierea creșterii unei tumori sau prevenirea recidivei tumorii. În anumite aspecte ale prezentei dezvoltări, sunt furnizate metode pentru creșterea supraviețuirii totale sau fără progresie a unui pacient cu cancer. Metodele, în conformitate cu acest aspect al dezvoltării, cuprind administrarea secvențială a uneia, sau a mai multor doze dintr-o cantitate eficientă terapeutic dintr-un anticorp, sau un fragment de legare la antigen al acestuia care se leagă în mod specific la PD-1. Într-un aspect, anticorpul anti-PD-1 este administrat în combinație cu radioterapie.

În anumite aspecte, cancerul sau tumora este o tumoare solidă sau malignitate. În anumite aspecte, tumora solidă este selectată din grupul format din cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer al glandelor salivare și mielom.

În anumite aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat ca tratament de 'prima linie' unui pacient cu cancer, în care pacientul nu a primit anterior tratament sistemic pentru cancer. În anumite aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat ca tratament de 'linia a doua' unui pacient cu cancer (de ex., cancer metastatic), în care pacientul a fost tratat anterior cu terapie 'standard de îngrijire', inclusiv, dar fără a se limita la chimioterapie, chirurgie și iradiere.

Invenția se referă la un anticorp anti-PD-1 așa cum este definit în revendicări pentru utilizare în tratamentul cancerului de piele. Cancerul de piele este carcinom cutanat cu celule scuamoase. Anticorpul anti-PD-1 poate fi administrat, așa cum este descris aici, unui pacient cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastatic sau avansat local. În anumite aspecte ale dezvoltării, anticorpul anti-PD-1 este administrat, așa cum este descris aici, unui pacient cu carcinom bazocelular avansat, în care pacientul este intolerant la un inhibitor al căii Hedgehog (de ex., vismodegib, sonedegib), sau a fost tratat cu un inhibitor al căii Hedgehog și prezintă boală progresivă.

În anumite exemple de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 0,1 - 20 mg/kg corp. În anumite exemple de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 0,3, 1, 3, 5 sau 10 mg/kg corp. În anumite exemple de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 20 - 600 mg. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde aproximativ 200 mg. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde aproximativ 250 mg. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde aproximativ 350 mg.

În anumite exemple de realizare, pacientului i se administrează în continuare radioterapie. Radioterapia poate fi administrată în una sau mai multe doze. În anumite exemple de realizare, fiecare doză de radioterapie cuprinde 2-100 Gray (Gy). În anumite exemple de realizare, radioterapia este radioterapie hipofracționată. În anumite exemple de realizare, radioterapia cuprinde 2-12 fracții.

În anumite exemple de realizare, prezenta invenție cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 înainte de, concomitent cu, sau ulterior terapiei cu radiații. Într-un exemplu de realizare, metodele cuprind administrarea unui anticorp anti-PD-1 înainte de o doză de radioterapie.

În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea a 0-50 de doze terapeutice fiecare dintr-un anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 0,5 - 12 săptămâni după doza imediat anterioară. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză este administrată la 1 săptămână după doza imediat anterioară. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză este administrată la 2 săptămâni după doza imediat anterioară. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză este administrată la 3 săptămâni după doza imediat anterioară.

În anumite exemple de realizare, într-un ciclu de tratament sunt cuprinse una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 și, opțional, radioterapie. Metodele, conform acestui aspect, cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a cel puțin unui ciclu de tratament în care cel puțin un ciclu de tratament cuprinde una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1. În anumite exemple de realizare, până la 12 cicluri de tratament sunt administrate unui subiect care are nevoie de

acestea. În anumite exemple de realizare, cel puțin un ciclu de tratament mai cuprinde una sau mai multe doze de radioterapie. În anumite exemple de realizare, radioterapia este administrată într-un singur ciclu de tratament. În anumite exemple de realizare, radioterapia este radioterapie hipofracționată. În anumite exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 este administrat înainte de radioterapie.

În anumite exemple de realizare, terapia cu anticorpul anti-PD-1 și cu radiații s-au administrat în combinație cu un agent terapeutic sau o terapie suplimentară (de ex., ciclofosfamidă, sau orice agent, sau terapie dezvăluită aici).

În anumite exemple de realizare, tratamentul produce unul sau mai multe efecte terapeutice selectate din grupul care constă din regresia tumorii, efectul abscopal inhibarea metastazei tumorale, reducerea leziunilor metastatice în timp, utilizarea redusă a agenților chimioterapeutici sau citotoxici, reducerea sarcinii tumorale, creșterea supraviețuirii fără progresie, creșterea supraviețuirii totale, răspuns complet, răspuns parțial și boala stabilă.

Conform anumitor aspecte, anticorpul anti-PD-1 sau proteina de legare a antigenului cuprinde regiunile de determinare a complementarității ale lanțului greu (HCDRs) ale unei regiuni variabile a lanțului greu (HCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și CDRs ale lanțului ușor ale unei regiuni variabile a lanțului ușor (LCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 2. În invenție, HCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 3; HCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 4; HCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 5; LCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 6; LCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 7; și LCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 8. Un astfel de tip de proteină de legare a antigenului care poate fi utilizat în contextul prezentei invenții este anticorpul anti-PD-1 REGN2810.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează utilizarea unui anticorp anti-PD-1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia la fabricarea unui medicament pentru a trata sau inhiba dezvoltarea cancerului la un subiect, inclusiv la oameni. În anumite aspecte, cancerul este o tumoră solidă. În anumite aspecte, cancerul este cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer de glande salivare sau mielom.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează utilizarea unui anticorp anti-PD-1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia la fabricarea unui medicament în combinație cu radioterapie pentru a trata, sau a inhiba dezvoltarea cancerului la un subiect, inclusiv la oameni. În anumite aspecte, cancerul este o tumoră solidă. În anumite aspecte, cancerul este cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer de glande salivare sau mielom.

Într-un aspect, prezenta dezvăluire furnizează un kit pentru tratarea unui subiect afectat de cancer, kitul cuprinzând: (a) o doză dintr-un anticorp sau o porțiune a acestuia care se leagă la antigen, care se leagă în mod specific la și inhibă PD-1; și (b) instrucțiuni pentru utilizarea anticorpului anti-PD-1 pentru tratarea subiectului conform metodelor dezvăluite aici. În anumite aspecte, cancerul este selectat din grupul format din cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer de plămân, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer de glande salivare și mielom.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1 prezintă proiectul studiului care include dozarea unui anticorp anti-PD-1 și radiații (XRT) la șoareci implantați cu tumori MC38 (studiu descris în Exemplul 1 de aici).

Figura 2 prezintă creșterea medie a tumorii la șoarecii tratați cu anticorp martor izotip (●), anticorp anti-PD-1 (■), martor izotip + radiație (XRT) (▲) sau anticorp anti-PD-1 + XRT (▼) în studiul descris în

Exemplul 1 de aici.

Figura 3 prezintă supraviețuirea globală a șoarecilor tratați cu anticorp martor izotip (●), anticorp anti-

PD-1 (■), martor izotip + radiație (XRT) (▲) sau anticorp anti-PD-1 + XRT (▼) în studiu descris în

Exemplul 1 de aici.

Figura 4 prezintă proiectul studiului care include dozarea unui anticorp anti-PD-1 și radiații (XRT) la șoareci implantați cu tumori B16F10.9 (studiu descris în Exemplul 2 de aici).

Figura 5 prezintă creșterea medie a tumorii la șoarecii tratați cu anticorp martor izotip (•), anticorp anti-

PD-1 (■), martor izotip + radiație (XRT) (◆) sau anticorp anti-PD-1 + XRT (O) în studiul descris în

Exemplul 2 de aici.

Figura 6 prezintă supraviețuirea globală a șoarecilor tratați cu anticorp martor izotip (•), anticorp anti-

PD-1 (■), martor izotip + radiație (XRT) (◆) sau anticorp anti-PD-1 + XRT (O) în studiu descris în

Exemplul 2 de aici.

Figura 7 prezintă proiectul studiului care include dozarea unui anticorp anti-PD-1 și radiații (XRT) la șoareci implantați cu tumori MC38 (studiu descris în Exemplul 4 de aici)

Figura 8 prezintă creșterea medie a tumorii primare la șoarecii tratați cu anticorp martor izotip (•), anticorp anti-PD-1 (■), martor izotip + radiație (XRT) (▲) sau anticorp anti-PD-1 + XRT (▼) în studiul descris în Exemplul 4 de aici.

Figura 9 prezintă supraviețuirea globală a șoarecilor tratați cu anticorp martor izotip (•), anticorp anti-

PD-1 (■), martor izotip + radiație (XRT) (▲) sau anticorp anti-PD-1 + XRT (▼) în studiu descris în

Exemplul 4 de aici.

Figura 10 prezintă creșterea tumorii secundare la șoarecii tratați cu anticorp martor izotip (•), anticorp anti-PD-1 (■), martor izotip + radiație (XRT) (▲) sau anticorp anti-PD-1 + XRT (▼) în studiu descris în Exemplul 4 de aici.

Figura 11 prezintă proiectul studiului care include dozarea unui anticorp anti-PD-1, a unui anticorp anti-GITR și radiații (XRT) la șoareci implantați cu tumori MC38 (studiu descris în Exemplul 5 de aici).

Figura 12 prezintă creșterea medie a tumorii la șoarecii tratați cu anticorp martor izotip (•), anticorp anti-PD-1 (■), anticorp anti-GITR (▲), combinație de anticorp anti-PD-1 și anticorp anti-GITR (▼), martor izotip + radiație (XRT) (◆), anticorp anti-PD-1 + XRT (O), anticorp anti-GITR + XRT (□), sau o combinație de anticorp anti-PD-1, anticorp anti-GITR + XRT (△) în studiul descris în Exemplul 5 de aici.

Figura 13 prezintă supraviețuirea totală a șoarecilor tratați cu anticorp martor izotip (•), anticorp anti-PD-1 (■), anticorp anti-GITR (▲), combinație de anticorp anti-PD-1 și anticorp anti-GITR (▼), martor izotip + radiație (XRT) (◆), anticorp anti-PD-1 + XRT (O), anticorp anti-GITR + XRT (□), sau o combinație de anticorp anti-PD-1, anticorp anti-GITR + XRT (△) în studiul descris în Exemplul 5 de aici.

Figura 14A prezintă o imagine radiografică a metastazelor pulmonare la un pacient cu carcinom bazocelular (BCC), indicat prin săgeți la momentul inițial, la stânga și în săptămâna 24, la dreapta. **Figura 14B** prezintă o imagine radiografică a masei gâtului la un pacient cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC) la momentul inițial, stânga și în săptămâna 16, dreapta.

DESCRIERE DETALIATA

Înainte ca prezenta invenție să fie descrisă, trebuie să se înțeleagă că această invenție nu este limitată la anumite metode și condiții experimentale descrise, deoarece astfel de metode și condiții pot varia. De asemenea, trebuie înțeles că terminologia utilizată aici are doar scopul de a descrie exemple de realizare particulare și nu se intenționează să fie limitativă, deoarece scopul prezentei invenții va fi limitat doar de revendicările anexate.

Dacă nu este definit altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație pe care o înțelege în mod obișnuit orice persoană de specialitate în domeniul căruia îi aparține această invenție. Așa cum este utilizat aici, termenul "aproximativ", atunci când este utilizat cu referire la o anumită valoare numerică citată, înseamnă că, valoarea poate varia de la valoarea indicată cu cel mult 1%. De exemplu, așa cum este utilizată aici, expresia "aproximativ 100" include 99 și 101 și toate valorile dintre acestea (de ex., 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Deș i orice metode și materiale similare sau echivalente cu cele descrise aici pot fi utilizate în practica prezentei invenții, metodele și materialele preferate sunt descrise acum. **Metode de tratare sau inhibare a creșterii cancerului** Referințele la metodele de tratament din descriere trebuie interpretate ca referințe la compoziții, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă de tratare a corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnosticare).

Prezenta invenție se referă la metode pentru tratarea, ameliorarea sau reducerea severității a cel puțin unui simptom, sau indicații, sau inhibarea creșterii unui cancer la un subiect. Metodele cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de aceasta cu o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic dintr-un anticorp, sau un fragment al acestuia care leagă antigenul, care leagă în mod specific PD-1. În anumite exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 este administrat în combinație cu o terapie anti-tumorală (descrisă în altă parte aici). Într-un exemplu de realizare, terapia antitumorală este terapia cu radiații. Așa cum sunt utilizați aici, termenii "tratare", "care tratează" sau alții asemenea, înseamnă ameliorarea simptomelor, eliminarea cauzei simptomelor fie temporar, fie permanent, întârzierea sau inhibarea creșterii tumorii, reducerea încărcăturii de celule tumorale sau a sarcinii tumorale, pentru a promova regresia tumorii, pentru a provoca contracția tumorii, necroza și/sau dispariția, pentru a preveni reapariția tumorii, pentru a preveni sau inhiba metastazele, pentru a inhiba creșterea tumorii metastatice și/sau pentru a crește durata de supraviețuire a subiectului.

Așa cum este utilizată aici, expresia "un subiect care are nevoie de acesta" înseamnă un mamifer uman sau non-uman care prezintă unul, sau mai multe simptome sau indicii de cancer și/sau care a fost diagnosticat cu cancer, inclusiv o tumoră solidă și care are nevoie de tratament pentru aceasta. În multe exemple de realizare, termenul "subiect" poate fi utilizat în mod interschimbabil cu termenul "pacient". De exemplu, un subiect uman poate fi diagnosticat cu o tumoră primară sau metastatică și/sau cu unul sau mai multe simptome sau indicații, inclusiv, dar fără a se limita la, scădere în greutate inexplicabilă, slăbiciune generală, oboseală persistentă, pierderea poftei de mâncare, febră, transpirații nocturne, dureri osoase, dificultăți de respirație, abdomen umflat, durere/presiune în piept, mărirea splinei și creșterea nivelului unui biomarker asociat cancerului (de ex., CA125). Expresia include subiecți cu tumori primare sau stabilizate. În aspecte specifice ale dezvoltării, expresia include subiecți umani care au și/sau au nevoie de tratament pentru o tumoră solidă, de ex., cancer de colon, cancer de sân, cancer pulmonar, cancer de prostată, cancer de piele, cancer de ficat, cancer osos, cancer ovarian, cancer de col uterin, cancer pancreatic, cancer de cap și gât și cancer de creier. Termenul include subiecți cu tumori primare sau metastatice (tumori maligne avansate). În anumite aspecte, expresia "un subiect care are nevoie de aceasta" include pacienți cu o tumoră solidă care este rezistentă la, sau refractară la, sau este controlată în mod inadecvat prin terapia anterioară (de ex., tratament cu un agent anticancer). De exemplu, expresia include subiecți care au fost tratați cu una sau mai multe linii de terapie anterioară, cum ar fi, tratamentul cu chimioterapie (de ex., carboplatină sau docetaxel). În anumite aspecte, expresia "un subiect care are nevoie de aceasta" include pacienți cu o tumoră solidă care a fost tratată cu una, sau mai multe linii de terapie anterioară, dar care a recidivat sau a metastazat ulterior. De exemplu, pacienții cu o tumoră solidă care ar fi putut să fi primit tratament cu unul sau mai mulți agenți anti-cancer care duc la regresia tumorii; totuși, ulterior au recidivat cu cancer rezistent la unul sau mai mulți agenți anti-cancer (de ex., cancer rezistent la chimioterapie) sunt tratați cu metodele din prezenta dezvoltare. Expresia include, de asemenea, subiecți cu o tumoră solidă pentru care terapia convențională anticancer este nerecomandabilă, de exemplu, din cauza efectelor secundare toxice. De exemplu, expresia include pacienți care au primit unul sau mai multe cicluri de chimioterapie cu efecte secundare toxice.

În anumite aspecte, metodele din prezenta dezvoltare pot fi utilizate pentru a trata pacienții care prezintă niveluri crescute ale unuia sau mai multor biomarkeri asociați cancerului [de ex., ligand al morții programată 1 (PD-L1), CA125, CA19-9, antigen specific prostatei (PSA), lactat dehidrogenază, KIT, antigen carcinoembrionar, receptor al factorului de creștere epidermic (EGFR), rearanjare a genei ALK]. De exemplu, metodele prezentei dezvoltări cuprind administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie la un pacient cu un nivel ridicat de PD-L1 și/sau EGFR. Într-un aspect preferat, metodele din prezenta dezvoltare sunt utilizate la pacienții cu cancer care sunt selectați pe baza expresiei PD-L1 în țesutul canceros. În anumite aspecte, metodele prezentei dezvoltări sunt utilizate pentru a trata pacienții cu cancer, în care pacienții sunt selectați pe baza a cel puțin 1%, cel puțin 2%, cel puțin 5%, cel puțin 10%, cel puțin 20%, cel puțin 30%, cel puțin 40% sau cel puțin 50% expresie PD-L1 în țesutul canceros și/sau celulele imune. Metodele de determinare a expresiei PD-L1 în țesutul canceros și/sau celulele imune sunt binecunoscute în domeniu. În anumite aspecte, expresia PD-L1 în țesutul tumoral este determinată prin orice test cunoscut în domeniu, de exemplu, printr-un test ELISA sau printr-un test de imunohistochimie (IHC), așa cum este descris în publicațiile PCT WO2016124558 sau

WO2016191751 sau publicarea cererii de brevet US20160305947. În anumite aspecte, expresia PD-L1 este determinată prin cuantificarea expresiei ARN, de exemplu, prin hibridizare *in situ*, sau prin RT-PCR. În anumite aspecte, expresia PD-L1 este determinată prin imagistica cu un anticorp anti-PD-L1 marcat, de exemplu, prin tomografie cu emisie de imuno-pozitroni sau iPET [vezi, *de ex.*, The Oncologist, 12: 1379 (2007); Journal of Nuclear Medicine, 52(8): 1171 (2011); cererea de brevet provizorie US nr.: 62/428,672, înregistrată la 1 decembrie 2016].

În anumite aspecte, metodele prezentei dezvoltări sunt utilizate la un subiect cu o tumoră solidă.

Termenii "tumoră", "cancer" și "malignitate" sunt utilizați în mod interschimbabil aici.

Așa cum este utilizat aici, termenul "tumoră solidă" se referă la o masă anormală de țesut care de obicei nu conține chisturi sau zone lichide. Tumorile solide pot fi benigne (nu cancer) sau maligne (cancer). Pentru scopurile prezentei dezvoltări, termenul "tumoră solidă" înseamnă tumori solide maligne. Termenul include diferite tipuri de tumori solide numite pentru tipurile de celule care le formează, adică, sarcoame, carcinoame și limfoame. Cu toate acestea, termenul nu include leucemiile. În diverse aspecte, termenul "tumoră solidă" include cancerele care apar din țesutul conjunctiv sau de susținere (de ex., os sau mușchi) (denumite sarcoame), cancere care apar din celulele glandulare ale corpului și celulele epiteliale care câptușesc țesuturile corpului (denumite carcinoame) și cancere ale organelor limfoide, cum ar fi, ganglionii limfatici, splina și timusul (denumite limfoame). Celulele limfoide apar în aproape toate țesuturile corpului și, prin urmare, limfoamele se pot dezvolta într-o mare varietate de organe. În anumite aspecte, termenul "tumoră solidă" include cancere care includ, dar fără a se limita la, cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer de glande salivare și mielom. În anumite aspecte, termenul "tumoră solidă" include tipuri de cancer care includ, dar fără a se limita la, carcinom hepatocelular, cancer pulmonar fără celule mici, cancer de cap și gât cu celule scuamoase, carcinom bazocelular, carcinom mamar, carcinom cutanat cu celule scuamoase, condrosarcom, angiosarcom, colangiocarcinom, sarcom de țesut moale, cancer colorectal, melanom, carcinom cu celule Merkel și glioblastom multiform. În anumite aspecte, termenul "tumoră solidă" cuprinde mai multe leziuni tumorale solide situate separat una de cealaltă, de ex., 2, mai mult de 2, mai mult de 5, mai mult de 10, mai mult de 15, mai mult de 20, sau mai mult de 25 de leziuni la un subiect care necesită tratament. În anumite aspecte, cele mai multe leziuni sunt localizate distal la de alta în același organ. În anumite alte aspecte, leziunile tumorale pot fi localizate în diferite organe.

În anumite aspecte, prezenta dezvoltări include metode pentru a trata sau inhiba creșterea unui cancer, incluzând, dar fără a se limita la, cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer de glande salivare și mielom. În anumite aspecte, prezenta dezvoltări include metode de tratare sau inhibare a creșterii unui cancer incluzând, dar fără a se limita la, carcinom hepatocelular, cancer pulmonar fără celule mici, cancer de cap și gât cu celule scuamoase, carcinom bazocelular, carcinom cutanat cu celule scuamoase, condrosarcom, angiosarcom, colangiocarcinom, sarcom de țesut moale, cancer colorectal,

melanom, carcinom cu celule Merkel și glioblastom multiform. În anumite aspecte, prezenta dezvoltări include metode de tratare a tumorilor solide avansate, incluzând, dar fără a se limita la, carcinom cutanat cu celule scuamoase metastatic (CSCC), CSCC local avansat nerezecabil, cancer colorectal metastatic, cancer hepatocelular avansat sau metastatic, cancer pulmonar avansat cu celule non- mici, cancer, carcinom bazocelular, glioblastom multiform recurent, cancer de prostată recurent castrat și orice tumoră solidă avansată refractară la terapia de primă linie. Metodele, conform acestui aspect, cuprind administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1. Prezenta invenție se referă la metode de tratare a carcinomului cutanat cu celule scuamoase (CSCC). În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 în combinație cu o terapie anti-tumorală. Terapiile anti- tumorale includ, dar nu se limitează la, terapii anti- tumorale convenționale, cum ar fi, chimioterapia, radiațiile, chirurgia. Alte terapii antitumorale sunt descrise în altă parte aici. Într- un exemplu de realizare, terapia antitumorală cuprinde radioterapie. În anumite exemple de realizare, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD -1 sunt administrate unui subiect care are nevoie de acesta, în care fiecare doză este administrată 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite exemple de realizare, fiecare doză cuprinde 0,1 - 10 mg/kg (de ex., 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg sau 10 mg/kg) corp. În anumite alte exemple de realizare, fiecare doză cuprinde 20 - 600 mg de anticorp anti-PD-1, de ex., 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg sau 500 mg de anticorp anti-PD-1.

În anumite aspecte, prezenta dezvoltare include metode de tratare a unui cancer, sau de inhibare a creșterii unui cancer cu instabilitate microsatelită (MSI). Așa cum este utilizat aici, termenul "instabilitate a microsateliților", cunoscut și ca "MSI" se referă la modificările repetărilor microsateliților în celulele tumorale, sau hipermutabilitatea genetică cauzată de repararea deficitară a nepotririilor ADN-ului. Microsateliții, cunoscuți și sub denumirea de repetiții simple de secvență, sunt secvențe repetate de ADN care cuprind unități repetate de 1-6 perechi de baze în lungime. Deși lungimea microsateliților este foarte variabilă de la o persoană la alta și contribuie la amprenta ADN-ului, fiecare individ are microsateliți de o lungime stabilită. MSI rezultă din incapacitatea proteinelor de reparare a nepotririilor (MMR) de a fixa o eroare de replicare a ADN-ului. MSI cuprinde polimorfisme ADN, în care erorile de replicare variază în lungime în loc de secvență. MSI cuprinde mutații de schimbare a cadrului, fie prin inserții sau deleții, fie prin hipermetilare, ceea ce duce la silențiere genetică. Este cunoscut în domeniu că instabilitatea microsateliților poate duce la cancer de colon, cancer gastric, cancer de endometru, cancer ovarian, cancer de tract hepatobiliar, cancer de tract urinar, cancer de creier și cancer de piele. Prezenta dezvoltare include metode de tratare a cancerelor cu MSI, metodele cuprinzând administrarea unui pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1, opțional, în combinație cu radioterapie.

Un aspect al dezvoltării se referă la un anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810) pentru utilizare în tratamentul tumorilor solide avansate cu MSI incluzând, dar fără a se limita la cancer colorectal metastatic cu MSI, cancer endometrial metastatic cu MSI și cancer de prostată recurent castrat cu MSI. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu o tumoră solidă avansată cu MSI, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrat la 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu o tumoră solidă avansată cu MSI, în care fiecare doză cuprinde 20 - 600 mg de anticorp anti-PD-1 și în care fiecare doză se administrează la 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Așa cum este utilizat aici, termenul "terapie cu radiații", menționat și ca "XRT" înseamnă utilizarea radiațiilor ionizante pentru a distruge celulele canceroase, în general ca parte a terapiei anticancer. Razele X, razele gama sau particulele încărcate (de ex., protoni sau electroni) sunt folosite pentru a genera radiații ionizante. Radioterapia poate fi administrată de o mașină plasată în afara corpului pacientului (radioterapia cu fascicul extern), sau de o sursă plasată în interiorul corpului pacientului (radioterapia internă sau brahiterapie), sau prin radioizotopi sistemici administrați intravenos sau oral (terapie cu radioizotopi sistemic). Radioterapia poate fi planificată și administrată împreună cu tehnici bazate pe imagistică, cum ar fi, tomografia computerizată (CT), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) pentru a determina cu precizie doza și locația radiației care urmează să fie administrată. În diverse exemple de realizare, radioterapia este selectată din grupul care constă din radioterapie totală pentru tot corpul, radioterapie convențională cu fascicul extern, radiochirurgie stereotactică, radioterapie stereotactică corporală, radioterapie conformă 3-D, radioterapie cu intensitate modulată, radioterapie ghidată de imagine, tomoterapie, brahiterapie și radioterapie sistemică. În funcție de intenție, în anumite exemple de realizare, radioterapia este curativă, adjuvantă sau paliativă. În exemple de realizare specifice, termenul "radioterapie" se referă la radioterapie hipofracționată. Radioterapia hipofracționată se referă la terapia cu radiații în care o doză de radiații este cuprinsă în 2 sau mai multe fracții. În diferite exemple de realizare, fiecare fracțiune cuprinde 2-20 Gy. De exemplu, o doză de radiație de 50 Gy poate fi împărțită în 10 fracții, fiecare cuprinzând 5 Gy. În anumite exemple de realizare, cele 2 sau mai multe fracții sunt administrate în zile consecutive sau secvențiale. În anumite alte exemple de realizare, cele 2 sau mai multe fracții sunt administrate o dată la 2 zile, o dată la 3 zile, o dată la 4 zile, o dată la 5 zile, o dată la 6 zile, o dată la 7 zile, sau într-o combinație a acestora.

Conform anumitor aspecte, prezenta dezvoltare include metode pentru tratarea, sau întârzierea, sau inhibarea creșterii unei tumori. În anumite aspecte, prezenta dezvoltare include metode pentru a promova regresia tumorii. În anumite aspecte, prezenta dezvoltare include metode pentru a reduce încărcarea celulelor tumorale sau pentru a reduce sarcina tumorală. În anumite aspecte, prezenta dezvoltare include metode de prevenire a recidivei tumorii. Metodele, conform acestui aspect, cuprind administrarea secvențială a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie la un subiect care are nevoie de aceasta, în care anticorpul este administrat subiectului în doze multiple, de ex., ca parte a unui regim de doze terapeutic specific. De exemplu, regimul terapeutic de doze poate cuprinde administrarea uneia, sau a mai multor doze de anticorp anti-PD-1 la subiect la o frecvență de aproximativ o dată pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la patru zile, o dată la cinci zile, o dată la șase zile, o dată pe săptămână, o dată la două săptămâni, o dată la trei săptămâni, o dată la patru săptămâni, o dată pe lună, o dată la două luni, o dată la trei luni, o dată la patru luni, sau mai rar. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate în combinație cu una sau mai multe doze de radioterapie, în care una sau mai multe doze

de radiații sunt administrate subiectului la o frecvență de aproximativ o dată pe zi, o dată la două zile, o dată la trei zile, o dată la patru zile, o dată la cinci zile, o dată la șase zile, o dată pe săptămână, o dată la două săptămâni, o dată la trei săptămâni, o dată la patru săptămâni, o dată pe lună, o dată la două luni, o dată la trei luni, o dată la patru luni, sau mai rar.

În anumite aspecte, una sau mai multe doze sunt cuprinse într-un ciclu de tratament. Metodele, conform acestui aspect, cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a cel puțin unui ciclu de tratament, în care cel puțin un ciclu de tratament cuprinde 1-10 doze de anticorp anti-PD-1 și, opțional, una sau mai multe doze de radioterapie. În anumite exemple de realizare, 2-12 cicluri de tratament sunt administrate unui subiect care are nevoie de acestea.

În aspecte specifice, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru creșterea eficacității anti-tumorale sau inhibarea creșterii a tumorii. Metodele, conform acestui aspect, cuprind administrarea unui subiect cu o tumoră solidă a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 înainte de administrarea unei doze de radiații, în care anticorpul anti-PD-1 poate fi administrat cu aproximativ 1 zi, mai mult de 1 zi, mai mult de 2 zile, mai mult de 3 zile, mai mult de 4 zile, mai mult de 5 zile, mai mult de 6 zile, mai mult de 7 zile, sau cu mai mult de 8 zile înainte de radioterapie. În anumite aspecte, metodele asigură o inhibare crescută a tumorii, de ex., cu aproximativ 20%, mai mult de 20%, mai mult de 30%, mai mult de 40%, mai mult de 50%, mai mult de 60%, mai mult de 70%, sau mai mult de 80% în comparație cu un subiect cărui i s-a administrat o doză de radiații înainte de anticorpul anti-PD-1. În anumite aspecte, radioterapia cuprinde radioterapie hipofracționată.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru tratarea cancerului, metodele cuprinzând selectarea unui subiect cu o primă leziune tumorală și cel puțin o a doua leziune tumorală și administrarea uneia sau mai multor doze de anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie, astfel încât ambele leziuni să fie tratate. În aspecte specifice, metodele cuprind administrarea de radioterapie la prima leziune tumorală, dar nu la a doua leziune tumorală, în care administrarea conduce la regresia tumorii în ambele leziuni tumorale (efect abscopal). În anumite aspecte, metodele cuprind selectarea unui subiect cu o primă leziune tumorală și cel puțin o a doua leziune tumorală și administrarea uneia sau mai multor doze de anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie hipofracționată în care radioterapia hipofracționată este administrată la prima leziune dar nu la a doua leziune și în care ambele leziuni sunt tratate pe o astfel de administrare. În anumite aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat înainte de radioterapie.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire include metode pentru tratarea cancerului, metodele cuprinzând administrarea unui subiect care are nevoie de acestea a uneia, sau a mai multor doze sub-terapeutice de anticorp anti-PD-1 în combinație cu una, sau mai multe terapii antitumorale, de ex., terapie cu radiații. Așa cum este definit în altă parte aici, termenul "doză sub-terapeutică" se referă la o doză mai mică decât o doză terapeutică și poate fi utilizat pentru a reduce toxicitatea terapiei administrate. În anumite aspecte, administrarea unei doze sub-terapeutice de anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie are ca rezultat eficacitatea terapeutică anti-tumorală în comparație cu administrarea dozei sub-terapeutice de anticorp anti-PD-1 singur. În anumite alte aspecte, metodele prezentei dezvăluiri cuprind administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 în combinație cu o doză sub-terapeutică de terapie anti-tumorală cum ar fi, chimioterapie sau radiații. De exemplu, o cantitate eficientă terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 poate fi administrată în combinație cu o doză sub-terapeutică de ciclofosfamidă, pentru o eficacitate crescută în comparație cu oricare dintre monoterapii.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire include metode pentru a inhiba, întârzia sau opri metastaza tumorală, sau infiltrarea tumorii în organele periferice. Metodele, conform acestui aspect, cuprind administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 unui subiect care are nevoie de acesta. În anumite aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat în combinație cu radiații. Într-un aspect, radiația este radiație hipofracționată. Într-un aspect, radiația este administrată după administrarea uneia, sau a mai multor doze de anticorp anti-PD-1.

În anumite aspecte, metodele prezentei dezvăluiri cuprind administrarea unei cantități eficiente terapeutic de anticorp anti-PD-1 la un subiect cu tumori solide avansate. În anumite aspecte, tumoră solidă avansată este cancerul pulmonar metastatic, cancerul de cap și gât, cancerul hepatocelular sau cancerul de sân. În anumite exemple de realizare, tumoră solidă avansată este cancerul cutanat cu celule scuamoase. În anumite aspecte, tumoră solidă avansată este indolentă sau agresivă. În anumite exemple de realizare, subiectul nu răspunde la terapia anterioară sau a recidivat după terapia anterioară (de ex., cu carboplatină). În anumite aspecte, subiectul are o tumoră solidă avansată care este refractară la chimioterapia de primă linie. În anumite aspecte suplimentare, metodele prezentei dezvăluiri mai cuprind administrarea de radiații și/sau ciclofosfamide la un subiect cu o tumoră solidă avansată.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire include metode pentru a trata sau inhiba creșterea unui cancer, incluzând, dar fără a se limita la, cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer

de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer de glande salivare și mielom. În anumite aspecte, prezenta dezvoltare include metode de
 5 tratare sau inhibare a creșterii unui cancer incluzând, dar fără a se limita la, carcinom hepatocelular, cancer pulmonar fără celule mici, cancer de cap și gât cu celule scuamoase, carcinom bazocelular, carcinom cutanat cu celule scuamoase, condrosarcom, angiosarcom, colangiocarcinom, sarcom de țesut moale, cancer colorectal, melanom, carcinom cu celule Merkel și glioblastom multiform. În
 10 anumite aspecte, prezenta dezvoltare include metode de tratare a tumorilor solide avansate, incluzând, dar fără a se limita la, carcinom cutanat cu celule scuamoase metastatice (CSCC), CSCC local avansat nerezecabil, cancer colorectal metastatic, cancer hepatocelular avansat sau metastatic, cancer pulmonar avansat cu celule non-mici. glioblastom multiform recurent, glioblastom multiform nou diagnosticat, cancer de prostată recurent castrat și orice tumoră solidă avansată refractară la terapia de
 primă linie.

15 Conform unui aspect, prezenta invenție include un anticorp anti-PD-1 așa cum este definit în revendicări pentru utilizare într-o metodă de tratare sau inhibare a creșterii unei tumori, metoda cuprinzând:

(a) selectarea unui pacient cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC) în care
 pacientul este selectat pe baza unui atribut selectat din grupul care constă din: (i) pacientul are CSCC
 20 local avansat; (ii) pacientul are CSCC metastatic; (iii) tumora este nerezecabilă; (iv) pacientul a fost tratat anterior cu cel puțin o terapie antitumorală; (v) pacientul are o boală care este considerată inoperabilă; (vi) intervenția chirurgicală și/sau radiația este contraindicată; (vii) pacientul a fost tratat mai devreme cu radiații și tumora este rezistentă sau nu răspunde la radiații; (viii) pacientul are CSCC local avansat și nu este susceptibil de intervenție chirurgicală curativă; (ix) tumora cuprinde
 25 deteriorarea ADN-ului indusă de UV; și (x) pacientul prezintă $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ sau $\geq 10\%$ expresie PD-L1 în celulele tumorale; și (b) administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 unui pacient care are nevoie de aceasta. În anumite exemple de realizare, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate la 1-12 săptămâni după doza imediat
 30 anterioară, de exemplu, la 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, la 11 sau 12 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite exemple de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 0,1, 1, 0,3, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mg/kg corp. În anumite exemple de realizare, fiecare doză cuprinde 50 - 500 mg de anticorp anti-PD-1, de exemplu 200 mg, 250 mg sau 350 mg de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 0,5, 1, 2, 3 sau 4 săptămâni după doza imediat anterioară. Într-un exemplu de
 realizare, anticorpul anti-PD-1 este REGN2810.

35 Conform unui aspect, prezenta dezvoltare include metode pentru a trata sau inhiba creșterea unei tumori, metodele cuprinzând: (a) selectarea unui pacient cu carcinom bazocelular (BCC) în care pacientul este

selectat pe baza unui atribut selectat din grup care constă din: (i) pacientul are BCC local
 40 avansat; (ii) pacientul are BCC metastatic; (iii) tumora este nerezecabilă; (iv) pacientul a fost tratat anterior cu cel puțin o terapie antitumorală; (v) pacientul a fost tratat anterior și a progresat după tratamentul cu un inhibitor al căii Hedgehog (de ex., vismodegib, sonidegib); (vi) pacientul este intolerant la un inhibitor al căii Hedgehog; (vii) pacientul are o boală care este considerată inoperabilă, sau care nu este supusă unei intervenții chirurgicale curative; (viii) intervenția chirurgicală și/sau
 45 radiația este contraindicată; (ix) pacientul a fost tratat anterior cu radiații și tumora este rezistentă, sau nu răspunde la radiații; (x) pacientul prezintă expresie PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ sau $\geq 10\%$ în celulele tumorale; și (b) administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 pacientului care are nevoie de
 aceasta. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate la 1-12
 50 săptămâni după doza imediat anterioară, de exemplu, la 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, la 11 sau 12 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 0,1, 1, 0,3, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mg/kg corp. În anumite aspecte, fiecare doză cuprinde 50 - 500 mg de anticorp anti-PD-1, de exemplu, 200 mg, 250 mg sau 350 mg de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 0,5, 1, 2, 3 sau 4 săptămâni după doza imediat anterioară. Într-un
 aspect, anticorpul anti-PD-1 este REGN2810.

55 În anumite exemple de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 este administrată la 1 săptămână, 2 săptămâni, 3 săptămâni sau 4 săptămâni după doza imediat anterioară, în care fiecare doză cuprinde 50 - 600 mg de anticorp anti-PD-1. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză cuprinde 200, 250, 300 sau 350 mg de anticorp anti-PD-1.

60 Un aspect al dezvoltării se referă la un anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810) pentru utilizare în tratamentul colangiocarcinomului. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu colangiocarcinom, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20

mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată timp de 0,5 până la 4 săptămâni. după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, fiecare doză cuprinde 50 - 500 mg de anticorp anti-PD-1, de exemplu 200 mg, 250 mg sau 350 mg de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 0,5, 1, 2, 3 sau 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Un aspect al dezvoltării se referă la un anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810) pentru utilizare în tratamentul cancerului hepatocelular avansat (HCC). În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu HCC, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată timp de 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, fiecare doză cuprinde 50 - 500 mg de anticorp anti-PD-1, de exemplu, 200 mg, 250 mg sau 350 mg de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 0,5, 1, 2, 3 sau 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Un aspect al dezvoltării se referă la un anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810) pentru utilizare în tratamentul sarcomului de țesut moale. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu sarcom de țesut moale, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată la 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, fiecare doză cuprinde 50 - 500 mg de anticorp anti-PD-1, de exemplu, 200 mg, 250 mg sau 350 mg de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 0,5, 1, 2, 3 sau 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Un aspect al dezvoltării se referă la un anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810) pentru utilizare în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC). În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu NSCLC, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată timp de 0,5 până la 4 săptămâni, după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu NSCLC, în care fiecare doză cuprinde 50 - 600 mg de anticorp anti-PD-1 și în care fiecare doză este administrată la 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Conform unui aspect, prezenta dezvoltare include metode de tratare sau inhibare a creșterii unei tumori, metodele cuprinzând selectarea unui subiect cu cancer la creier și administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1, sau un fragment de legare la antigen al acestuia subiectului care are nevoie de el. În anumite aspecte, cancerul cerebral este glioblastom multiform. Într-un aspect, subiectul are glioblastom multiform nou diagnosticat. Într-un aspect, subiectul are ≥ 65 de ani. Într-un aspect, anticorpul anti-PD-1 este administrat ca una sau mai multe doze, în care fiecare doză este administrată la 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. Într-un exemplu de realizare, fiecare doză de anticorp anti-PD-1

cuprinde 1, 3 sau 10 mg/kg corp. În anumite aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat în combinație cu radioterapia. Într-un aspect, radioterapia este radioterapie hipofracționată. Într-un aspect, subiectului i se administrează 20 - 60 Gy în 2 - 20 de fracții. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt cuprinse într-unul sau mai multe cicluri de tratament, în care fiecare ciclu de tratament cuprinde 1-6 doze de anticorp anti-PD-1. Într-un aspect, cel puțin un ciclu de tratament mai cuprinde radioterapie. Într-un alt aspect, radioterapia este radioterapie hipofracționată. În anumite aspecte, subiectului i se administrează radioterapie hipofracționată în primul ciclu de tratament, în care radioterapia hipofracționată cuprinde 20 - 60 Gy în 2 - 20 fracții. Într-un aspect, subiectului i se administrează radioterapie hipofracționată la o săptămână după administrarea anticorpului anti-PD-1 în primul ciclu de tratament. În anumite aspecte, metodele prezentei dezvoltări cuprind, în plus, administrarea unui agent anti-angiogenic subiectului dacă subiectul dezvoltă edem intracranian după administrarea anticorpului anti-PD-1. Într-un aspect, agentul anti-angiogenic este un inhibitor al factorului de creștere endotelial vascular (VEGF). Într-un aspect, agentul anti-angiogenic este un inhibitor de angiopoietină-2 (Ang-2) (de ex., un anticorp anti-Ang-2, cum ar fi, nesvacumab). În anumite aspecte, inhibitorul VEGF este selectat din grupul care constă dintr-o proteină de fuziune care inhibă VEGF (de ex., o "capcană VEGF" cum ar fi, aflibercept, sau altă proteină de fuziune care inhibă VEGF, așa cum este prezentat în US 7.087.411), un anticorp anti-VEGF (de ex., bevacizumab) și un inhibitor de kinază cu moleculă mică al receptorului VEGF (de ex., sunitinib, sorafenib sau pazopanib).

În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie unui subiect care are nevoie de aceasta ca tratament de "prima linie" (de ex., tratament inițial). În alte exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie este administrat ca tratament de "linia a doua" (de ex., după terapia anterioară). De exemplu, un anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie este administrat ca tratament de "linia a doua" unui subiect care a recidivat după terapia anterioară cu, de ex., chimioterapie.

Metodele, conform anumitor exemple de realizare, cuprind administrarea unui subiect a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1 și radiații în combinație cu un agent terapeutic, sau cu un regim sau procedură terapeutică suplimentară. Agentul terapeutic, sau regimul,

sau procedura terapeutică suplimentară se poate administra pentru creșterea eficacității antitumorale, pentru reducerea efectelor toxice ale uneia sau mai multor terapii și/sau reducerea dozei uneia sau mai multor terapii. În diverse exemple de realizare, agentul terapeutic, sau regimul, sau procedura terapeutică suplimentară s-a selectat din grupul care constă din, de ex., chimioterapie, ciclofosamidă, intervenție chirurgicală, un vaccin împotriva cancerului, un inhibitor al ligandului morții programată 1 (PD-L1) (de ex., un anticorp anti-PD-L1), un inhibitor al genei de activare a limfocitelor 3 (LAG3) (de ex., un anticorp anti-LAG3), un inhibitor citotoxic al proteinei 4 asociată limfocitelor T (CTLA-4) (de ex., ipilimumab), un inhibitor al receptorului factorului de necroză tumorală indus glucocorticoid (GITR) (de ex., un anticorp anti- GITR), un inhibitor care conține celule T de imunoglobulină și mucină - 3 (TIM3), un inhibitor de atenuator al limfocitelor B și T (BTLA), un imunoreceptor al celulelor T cu inhibitor al domeniilor Ig și ITIM (TIGIT), un inhibitor CD47, un inhibitor al indoleamin-2,3-dioxigenazei (IDO), un antagonist al factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), un inhibitor al angiopoietinei-2 (Ang2), un inhibitor al factorului de creștere transformator beta (TGFp), un inhibitor al receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR), un anticorp la un antigen specific tumorii [de ex., CA9, CA125, antigenul 3 asociat melanomului (MAGE3), antigenul carcinoembrionar (CEA), vimentină, tumora-M2-PK, antigenul specific de prostată (PSA), mucina-1, MART-1 și CA19-9], un anticorp bispecific anti-CD3/anti-CD20, un vaccin (de ex., Bacillus Calmette-Guerin), factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage, o citotoxină, un agent chimioterapeutic, un inhibitor al IL-6R, un inhibitor al IL-4R, un inhibitor al IL- 10, o citokină, cum ar fi, IL-2, IL-7, IL-21 și IL-15, un medicament antiinflamator, cum ar fi, corticosteroizi și medicamente anti-inflamatorii nesteroidale și un supliment alimentar, cum ar fi, antioxidanți. În anumite exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 poate fi administrat în combinație cu terapia care include un agent chimioterapeutic și intervenție chirurgicală. Așa cum este utilizată aici, expresia "în combinație cu" înseamnă că anticorpul anti-PD-1 este administrat subiectului în același timp cu, chiar înainte, sau imediat după administrarea terapiei cu radiații și a agentului terapeutic suplimentar. În anumite exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este administrat ca o coformulare cu anticorpul anti-PD-1.

Un aspect al dezvoltării se referă la o combinație de anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810), terapie cu radiații, ciclofosamidă și GM-CSF pentru utilizare în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase de cap și gât (HNSCC). În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti- PD-1 sunt administrate unui subiect cu HNSCC, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată timp de 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, fiecare doză cuprinde 50 - 500 mg de anticorp anti-PD-1, de exemplu, 200 mg, 250 mg sau 350 mg de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 0,5, 1, 2, 3 sau 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Un aspect al dezvoltării se referă la o combinație de anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810), radioterapie și ciclofosamidă pentru utilizare în tratamentul cancerului de sân. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect cu cancer de sân, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Un aspect al dezvoltării se referă la o combinație a unui anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810), terapie cu radiații, ciclofosamidă și GM-CSF pentru utilizare în tratamentul tumorilor solide avansate la pacienții care au fost tratați anterior cu un anti -anticorp PD-1, sau un anticorp anti-PD-L1. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui pacient care are nevoie de acesta, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Un aspect al dezvoltării se referă la o combinație de anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810), docetaxel și, opțional, carboplatină pentru utilizare în tratamentul tumorilor solide avansate care sunt refractare la chimioterapia de primă linie. În anumite aspecte, docetaxelul este administrat în doză mică. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect care are nevoie de acesta, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Un aspect al dezvoltării se referă la o combinație de anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810) și radioterapie pentru utilizare în tratamentul glioblastomului multiform nou diagnosticat, sau recurent (GBM). În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect care are nevoie de acesta, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, radiația este o terapie cu radiații hipofracționată așa cum este descris aici.

Anumite aspecte ale dezvoltării se referă la o combinație de anticorp anti-PD-1 (de ex., REGN2810) și radioterapie pentru utilizare în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase de col uterin, carcinomului cu celule scuamoase anal, carcinomului cu celule Merkel, adenocarcinomului de

intestin subțire, sau carcinomului seros ovarian. În anumite aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt administrate unui subiect care are nevoie de acesta, în care fiecare doză cuprinde 0,1 până la 20 mg/kg corp și în care fiecare doză este administrată 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite aspecte, radiația este o terapie cu radiații hipofracționată așa cum este descris aici.

În anumite exemple de realizare, invenția se referă la metode pentru tratarea tumorilor mari sau a bolilor maligne avansate, metodele cuprinzând administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie și un agent terapeutic suplimentar, în care agentul terapeutic suplimentar este administrat pentru a depăși imunosupresia mediată de celulele T reglatoare (Treg). În anumite exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul care constă dintr-un anticorp anti-GITR, un anticorp anti-LAG3, ciclofosfamidă și GM-CSF.

Așa cum este utilizat aici, termenul "tumoare mare" se referă la dimensiunea tumorii. De obicei, se corelează cu o sarcină tumorală, sau cu o încărcătură tumorală mai mare. În anumite exemple de realizare, se corelează cu stadiul bolii, de ex., malignitate avansată. În anumite exemple de realizare, se corelează cu probabilitatea crescută de metastază.

Sunt descrise, de asemenea, metode care cuprind administrarea uneia sau mai multor doze de anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie și o doză sub-terapeutică de ciclofosfamidă. Așa cum este utilizată aici, o doză sub-terapeutică de ciclofosfamidă (denumită aici și "ciclofosfamidă în doză mică") înseamnă o cantitate de ciclofosfamidă care prin ea însăși nu conferă un efect terapeutic și, de preferință, nu provoacă toxicitate. Dozele exemplificative de ciclofosfamidă care sunt considerate "sub-terapeutice" în contextul prezentei invenții includ 100 mg/m², 90 mg/m², 80 mg/m², sau mai puțin.

Într-un aspect, prezenta invenție se referă la metode care cuprind administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic de anticorp anti-PD-1 la un subiect care se află într-un regim terapeutic anti-cancer de bază. Regimul terapeutic anti-cancer de bază poate cuprinde un curs de administrare de, de ex., un agent chimioterapeutic. Anticorpul anti-PD-1 în combinație cu terapia cu radiații poate fi adăugat peste regimul terapeutic anti-cancer de bază. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 este adăugat ca parte a unei scheme de "reducere etapă de bază", în care terapia anti-cancer de bază este retrasă treptat de la subiect în timp (de ex., în mod treptat), în timp ce anticorpul anti-PD-1 este administrat subiectului într-o doză constantă, sau într-o doză crescătoare, sau într-o doză descrescătoare, în timp. De exemplu, terapia anti-cancer de bază poate cuprinde un agent chimioterapeutic care poate fi administrat într-o doză mică sau într-o doză subterapeutică. În anumite aspecte, prezenta dezvăluire include metode pentru tratarea cancerului, metodele cuprinzând administrarea uneia sau mai multor doze de anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie și una sau mai multe doze de agent chimioterapeutic, în care agentul chimioterapeutic este administrat în doză subterapeutică.

În anumite exemple de realizare nerevendicate, terapia cu radiații este administrată la o primă leziune tumorală, dar nu la o a doua leziune tumorală, în care administrarea în combinație cu anticorpul anti-PD-1 conduce la regresia tumorii atât în prima cât și în cea de-a doua leziune tumorală. (efectul abscopal). În anumite exemple de realizare, metodele prezentei invenții se referă la administrarea anticorpului anti-PD-1 în combinație cu radioterapie pentru a genera efect abscopal prelungit.

În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1, opțional, în combinație cu radioterapie, în care administrarea combinației conduce la inhibarea crescută a creșterii tumorii. În anumite exemple de realizare, creșterea tumorii este inhibată cu cel puțin aproximativ 10%, aproximativ 20%, aproximativ 30%, aproximativ 40%, aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70% sau aproximativ 80% în comparație cu un subiect netratat, sau cu un subiect cărui i s-a administrat fie cu anticorpi, fie cu radiații ca monoterapie. În anumite exemple de realizare, administrarea unui anticorp anti-PD-1 și/sau a unei radioterapii conduce la o regresie crescută a tumorii, la micșorarea și/sau la dispariția tumorii. În anumite exemple de realizare, administrarea unui anticorp anti-PD-1 și/sau a radioterapiei duce la întârzierea creșterii și dezvoltării tumorii, de ex., creșterea tumorii poate fi întârziată cu aproximativ 3 zile, mai mult de 3 zile, aproximativ 7 zile, mai mult, mai mult de 7 zile, mai mult de 15 zile, mai mult de 1 lună, mai mult de 3 luni, mai mult de 6 luni, mai mult de 1 an, mai mult de 2 ani, sau mai mult de 3 ani în comparație cu un subiect netratat, sau un subiect tratat fie cu anticorpi fie cu radiații ca monoterapie. În anumite exemple de realizare, administrarea unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu terapia cu radiații previne recidiva tumorii și/sau crește durata de supraviețuire a subiectului, de ex., crește durata de supraviețuire cu mai mult de 15 zile, mai mult de 1 lună, mai mult mai mult de 3 luni, mai mult de 6 luni, mai mult de 12 luni, mai mult de 18 luni, mai mult de 24 de luni, mai mult de 36 de luni sau mai mult de 48 de luni decât a unui

subiect netratat, sau a unui subiect căruia i se administrează fie anticorpi, fie radiații ca monoterapie. În anumite exemple de realizare, administrarea anticorpului anti-PD-1 în combinație cu radioterapie mărește supraviețuirea fără progresie sau supraviețuirea totală. În anumite exemple de realizare, administrarea unui anticorp anti- PD-1 în combinație cu terapia cu radiații crește răspunsul și durata răspunsului la un subiect, de ex., cu mai mult de 2%, mai mult de 3%, mai mult de 4%, mai mult de 5%, mai mult de 6%, mai mult de 7%, mai mult de 8%, mai mult de 9%, mai mult de 10%, mai mult de 20%, mai mult de 30%, mai mult de 40% sau mai mult de 50% decât la un subiect netratat sau la un subiect care a primit fie anticorpi, fie radiații ca monoterapie. În anumite exemple de realizare, administrarea unui anticorp anti-PD-1 și/sau a unei radioterapii la un subiect cu cancer duce la dispariția completă a tuturor dovezilor de celule tumorale ("răspuns complet"). În anumite exemple de realizare, administrarea unui anticorp anti-PD-1 și/sau a terapiei cu radiații la un subiect cu cancer duce la o scădere cu cel puțin 30% sau mai mult a celulelor tumorale, sau a dimensiunii tumorii ("răspuns parțial"). În anumite exemple de realizare, administrarea unui anticorp anti-PD-1 și/sau radioterapii la un subiect cu cancer duce la dispariția completă sau parțială a celulelor/leziunilor tumorale, inclusiv a leziunilor noi măsurabile. Reducerea tumorii poate fi măsurată prin oricare dintre metodele cunoscute în domeniu, de ex., raze X, tomografie cu emisie de pozitroni (PET), tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (RMN), citologie, histologie sau analize genetice moleculare.

În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1, în care administrarea anticorpului anti-PD-1 duce la creșterea supraviețuirii globale (OS), sau a supraviețuirii fără progresie (PFS) a pacientului în comparație cu un pacient căruia i s-a administrat o terapie "standard de îngrijire" (SOC) (de ex., chimioterapie, intervenție chirurgicală, sau radiații). În anumite exemple de realizare, PFS este crescut cu cel puțin o lună, cel puțin 2 luni, cel puțin 3 luni, cel puțin 4 luni, cel puțin 5 luni, cel puțin 6 luni, cel puțin 7 luni, cel puțin 8 luni, la cel puțin 9 luni, cel puțin 10 luni, cel puțin 11 luni, cel puțin 1 an, cel puțin 2 ani, sau cel puțin 3 ani în comparație cu un pacient căruia i s-a administrat una sau mai multe terapii SOC. În anumite exemple de realizare, OS este crescut cu cel puțin o lună, cel puțin 2 luni, cel puțin 3 luni, cel puțin 4 luni, cel puțin 5 luni, cel puțin 6 luni, cel puțin 7 luni, cel puțin 8 luni, la cel puțin 9 luni, cel puțin 10 luni, cel puțin 11 luni, cel puțin 1 an, cel puțin 2 ani sau cel puțin 3 ani în comparație cu un pacient căruia i s-a administrat una sau mai multe terapii SOC.

Prezenta dezvăluire furnizează, de asemenea, kituri care cuprind un anticorp anti-PD -1 pentru utilizări terapeutice. Kiturile includ de obicei o etichetă care indică utilizarea prevăzută a conținutului kitului și instrucțiuni de utilizare. Termenul etichetă include orice scris sau material înregistrat furnizat pe, sau împreună cu kitul, sau care însoțește kitul. În consecință, această dezvăluire furnizează un kit pentru tratarea unui subiect afectat de cancer, trusa cuprinzând: (a) o doză de anticorp, sau o porțiune a acestuia care se leagă la antigen, care se leagă în mod specific la PD-1 și inhibă activitatea PD-1; și (b) instrucțiuni pentru utilizarea anticorpului anti-PD-1 în oricare dintre metodele de terapie dezvăluite aici. În anumite aspecte pentru tratarea pacienților umani, trusa cuprinde un anticorp anti- PD-1 uman dezvăluit aici, de ex., REGN2810. În alte aspecte, anticorpul anti- PD-1 poate fi oricare dintre nivolumab, pembrolizumab, sau oricare dintre anticorpii anti-PD-1 dezvăluiți aici. În anumite aspecte, doza de anticorp anti-PD-1 variază de la 0,1 la 10 mg/kg corp. În anumite aspecte, doza de anticorp anti-PD-1 cuprinde de la 50 la 600 mg.

Metode pentru suprimarea celulelor reglatoare T

Conform anumitor aspecte, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru suprimarea sau inhibarea activării și/sau proliferării celulelor reglatoare T (Treg). În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru suprimarea activității celulelor Treg. Metodele, conform acestor aspecte, cuprind selectarea unui subiect cu o tumoră solidă și administrarea subiectului a unui anticorp anti-PD-1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia în combinație cu cel puțin una dintre (i) radioterapie și (ii) un antagonist al receptorului factorului de necroză tumorală indus de glucocorticoizi (GITR). În anumite aspecte, metodele cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unui anticorp anti-PD-1, sau a unui fragment de legare la antigenului al acestuia în combinație cu radioterapie și un antagonist GITR.

În anumite aspecte, antagonistul GITR este un anticorp anti-GITR, sau un fragment al acestuia de legare la antigen. Conform anumitor exemple de realizare ale prezentei dezvăluiri, anticorpul anti-GITR, sau fragmentul acestuia de legare la antigen cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (HCVR), o regiune variabilă a lanțului ușor (LCVR) și/sau regiuni de determinare a complementarității (CDRs) care cuprind secvențele de aminoacizi ale oricăruia dintre anticorpii anti-GITR, așa cum sunt prezentate în USSN 62/256.922 (înregistrat la 18 noiembrie, 2015). Alți anticorpi

anti-GITR care pot fi utilizați în contextul metodelor din prezenta dezvăluire includ oricare dintre anticorpii anti-GITR, așa cum sunt enunțați în, de exemplu, brevetele US nr. 9228016, 8709424, 8591886, 7812135, sau publicarea brevetului US nr. 20150368349.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru suprimarea sau eliminarea activității Treg, metode care cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unui anticorp anti- PD -1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia în combinație cu una sau mai multe doze de radiație și un antagonist citotoxic al antigenului 4 al limfocitelor T (CTLA). În anumite aspecte, antagonistul CTLA este un anticorp anti-CTLA (de ex., ipilimumab).

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru suprimarea sau eliminarea activității Treg, metode care cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unui anticorp anti- PD -1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia în combinație cu una sau mai multe doze de radiație și un antagonist al genei de activare a limfocitelor 3 (LAG-3). În anumite aspecte, antagonistul LAG-3 este un anticorp anti-LAG-3. Anticorpii anti- LAG-3 care pot fi utilizați în contextul metodelor din prezenta dezvăluire sunt dezvăluiți în USSN 15/289,032 (înregistrat în 7 octombrie, 2016).

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează metode pentru suprimarea sau eliminarea activității Treg, metode care cuprind administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unui anticorp anti-PD -1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia în combinație cu una sau mai multe doze de radiații și ciclofosfamidă.

Într-un aspect, metodele prezentei dezvăluiri cuprind administrarea unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu terapia cu radiații și un agent terapeutic suplimentar selectat din grupul care constă dintr-un antagonist GITR, un anticorp anti-LAG-3 și ciclofosfamidă la un subiect cu o tumoră solidă, în care administrarea are ca rezultat un efect selectat din grupul care constă din inhibarea creșterii tumorii, reducerea dimensiunii unei tumori, întârzierea creșterii tumorii, inhibarea metastazei tumorale, reducerea leziunilor metastatice în timp, utilizarea redusă a agenților chimioterapeutici sau citotoxici, supraviețuire crescută, răspuns complet, răspuns parțial și boala stabilă. În anumite aspecte, administrarea are ca rezultat reducerea

sarcinii tumorale la subiect. Într-un anumit aspect, subiectul are o tumoră mare. Așa cum este definit în altă parte aici, termenul "tumoră mare" se referă la dimensiunea tumorii și este corelat cu sarcina tumorală crescută și probabilitatea crescută de apariție a metastazelor. În anumite exemple de realizare, termenul se referă la o malignitate avansată.

Anticorpi anti-PD-1 și fragmente ale acestora de legare la antigen

Invenția cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1, sau dintr-un fragment al acestuia de legare la antigen. Termenul "anticorp", așa cum este utilizat aici, include molecule de imunoglobulină care cuprind patru lanțuri polipeptidice, două lanțuri grele (H) și două lanțuri ușoare (L) interconectate prin legături disulfură, precum și multimeri ai acestora (de ex., IgM). Într-un anticorp tipic, fiecare lanț greu cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (abreviată aici ca HCVR, sau VH) și o regiune constantă a lanțului greu. Regiunea constantă a lanțului greu cuprinde trei domenii, CH1, CH2 și CH3. Fiecare lanț ușor cuprinde o regiune variabilă a lanțului ușor (abreviată aici ca LCVR sau VL) și o regiune constantă a lanțului ușor. Regiunea constantă a lanțului ușor cuprinde un domeniu (C L1). Regiunile VH și VL pot fi subdivizate în regiuni de hipervariabilitate, numite regiuni de determinare a complementarității (CDRs), intercalate cu regiuni care sunt mai conservate, numite regiuni cadru (FR). Fiecare VH și VL este compusă din trei CDRs și patru FRs, aranjate de la amino-terminal la carboxi-terminal în următoarea ordine: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. În diferite exemple de realizare a invenției, FRs ale anticorpului anti- PD-1 (sau porțiunea de legare la antigen al acestuia) pot fi identice cu secvențele liniei germinale umane, sau pot fi modificate în mod natural sau artificial. O secvență consens de aminoacizi poate fi definită pe baza unei analize alăturate a două sau mai multe CDRs.

Termenul "anticorp", așa cum este utilizat aici, include, de asemenea, fragmente de legare la antigen ale moleculelor de anticorp complet. Termenii "porțiune de legare la antigen" a unui anticorp, "fragment de legare la antigen" al unui anticorp și altele asemenea, așa cum sunt utilizate aici, includ orice polipeptidă sau glicoproteină care apare în mod natural, se poate obține enzimatic, sintetic sau prin modificare genetică, care se leagă în mod specific la un antigen pentru a forma un complex. Fragmentele de legare la antigen ale unui anticorp pot fi derivate, de ex., din molecule de anticorp complet folosind orice tehnici standard adecvate, cum ar fi, digestia proteolitică sau tehnici de inginerie genetică recombinată care implică manipularea și exprimarea ADN-ului care codifică domenii variabile și opțional constante ale anticorpului. Un astfel de ADN este cunoscut și/sau este ușor disponibil din, de ex., surse comerciale, biblioteci ADN (inclusiv, de ex., biblioteci fagi-anticorpi), sau poate fi sintetizat. ADN-ul poate fi secvențiat și manipulat chimic, sau prin utilizarea

tehniciilor de biologie moleculară, de exemplu, pentru a aranja unul sau mai multe domenii variabile și/sau constante într-o configurație adecvată, sau pentru a introduce codoni, a crea resturi de cisteină, a modifica, adăuga sau șterge aminoacizi, etc.

Exemple nelimitative de fragmente de legare la antigen includ: (i) fragmente Fab; (ii) fragmente F(ab')₂;

(iii) fragmente Fd; (iv) fragmente Fv; (v) molecule Fv cu catenă unică (scFv); (vi) fragmente dAb; și (vii) unități minime de recunoaștere care constau din resturile de aminoacizi care imită regiunea hipervariabilă a unui anticorp (de ex., o regiune izolată de determinare a complementarității (CDR), cum ar fi, o peptidă CDR3), sau o peptidă FR3-CDR3-FR4 constrânsă. Alte molecule modificate, cum ar fi, anticorpi specifici unui domeniu, anticorpi cu un singur domeniu, anticorpi cu deleții de domeniu, anticorpi himerici, anticorpi grefați-CDR, diacorpi, triacorpi, tetracorpi, minicorpi, nanocorpi (de ex., nanocorpi monovalenți, nanocorpi bivalenți, etc.), imunofarmaceutice mici modulare (SMIPs) și domenii variabile IgNAR de rechin sunt, de asemenea, cuprinse în expresia "fragment de legare la antigen", așa cum este utilizat aici.

Un fragment de legare la antigen al unui anticorp va cuprinde de obicei cel puțin un domeniu variabil. Domeniul variabil poate fi de orice dimensiune sau compoziție de aminoacizi și va cuprinde în general cel puțin un CDR care este adiacent, sau în cadru cu una sau mai multe secvențe cadru. În fragmentele de legare la antigen care au un domeniu VH asociat cu un domeniu VL, domeniile VH și VL pot fi situate unul față de celălalt în orice aranjament adecvat. De exemplu, regiunea variabilă poate fi dimerică și conține dimerii VH-VH, VH-VL sau VL-VL. Alternativ, fragmentul de legare la antigen al unui anticorp poate conține un domeniu monomeric VH sau VL.

În anumite aspecte, un fragment de legare la antigen al unui anticorp poate conține cel puțin un domeniu variabil legat covalent la cel puțin un domeniu constant. Configurațiile exemplificative nelimitative ale domeniilor variabile și constante care pot fi găsite într-un fragment de legare la antigen al unui anticorp al prezentei invenții includ: (i) VH-C H1; (ii) V H-C H2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-C H1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3; și VL-CL. În orice configurație de domenii variabile și constante, incluzând oricare dintre configurațiile exemplificative enumerate mai sus, domeniile variabile și constante fie pot fi legate direct între ele, fie pot fi legate printr-o balama, sau o regiune de legătură completă sau parțială. O regiune balama poate consta din cel puțin 2 (de ex., 5, 10, 15, 20, 40, 60 sau mai mulți) aminoacizi care au ca rezultat o legătură flexibilă sau semiflexibilă între domeniile variabile și/sau constante adiacente într-o singură polipeptidă moleculă. Mai mult, un fragment de legare la antigen al unui anticorp conform prezentei dezvăluiri poate cuprinde un homo-dimer sau un hetero-dimer (sau alt multimer) al oricăreia dintre configurațiile de domeniu variabil și constant enumerate mai sus în asociere necovalentă unul cu celălalt și/ sau cu unul sau mai multe domenii monomerice VH sau VL (de ex., prin legătură(i) disulfură).

Termenul "anticorp", așa cum este utilizat aici, include, de asemenea, anticorpi multispecifici (de ex., bispecifici). Un anticorp multispecific, sau un fragment de legare la antigen al unui anticorp va cuprinde de obicei cel puțin două domenii variabile diferite, în care fiecare domeniu variabil este capabil să se lege în mod specific la un antigen separat, sau la un epitop diferit de pe același antigen. Orice format de anticorp multispecific poate fi adaptat pentru utilizare în contextul unui anticorp, sau al unui fragment de legare la antigen al unui anticorp utilizând tehnici de rutină disponibile în domeniu. De exemplu, prezenta invenție include utilizarea anticorpilor bispecifici în care un braț al unei imunoglobuline este specific pentru PD-1 sau un fragment al acestuia, iar celălalt braț al imunoglobulinei este specific pentru o a doua țintă terapeutică sau este conjugat la o porțiune terapeutică. Exemplele de formate bispecifice care pot fi utilizate în contextul prezentei invenții includ, fără limitare, de ex., formate bispecifice pe bază de scFv sau diacorp, fuziuni IgG-scFv, domeniu variabil dublu (DVD)-Ig, Quadroma, butoane în găuri, lanț ușor comun (de ex., lanț ușor comun cu butoane în găuri, etc.), CrossMab, CrossFab, corp (SEED), fermoar leucină, Duobody, IgG1/IgG2, Fab (DAF)-IgG cu dublă acțiune și formate bispecifice Mab2 (vezi, *de ex.*, Klein ș.a., 2012, mAbs 4:6, 1-11, și referințele citate aici, pentru o recenzie a formatelor de mai sus). Anticorpii bispecifici pot fi, de asemenea, construiți folosind conjugarea peptidă/acid nucleic, de ex., în care aminoacizii nenaturali cu reactivitate chimică ortogonală sunt utilizați pentru a genera conjugați anticorp-oligonucleotide specifici situsului care apoi se auto-asamblează în complecși multimerici cu compoziție, valență și geometrie definite. (Vezi, *de ex.*, Kazane ș.a., J. Am. Chim. Soc. [Epub: 4 decembrie, 2012]).

Anticorpii utilizați în prezenta invenție pot fi anticorpi umani. Termenul "anticorp uman", așa cum este utilizat aici, este destinat să includă anticorpi care au regiuni variabile și constante derivate din secvențele de imunoglobuline ale liniei germinale umane. Anticorpii umani conform dezvăluirii pot include totuși resturi de aminoacizi care nu sunt codificate de secvențele de imunoglobuline ale

liniei germinale umane (*de ex.*, mutații introduse prin mutagenезă aleatorie sau specifică situsului *in vitro*, sau prin mutație somatică *in vivo*), de exemplu, în CDRs și în special CDR3. Cu toate acestea, termenul "anticorp uman", așa cum este utilizat aici, nu este destinat să includă anticorpi în care secvențele CDR derivate din linia germinativă a unei alte specii de mamifere, cum ar fi, un șoarece, au fost grefate pe secvențe cadru umane.

Anticorpii utilizați în metode pot fi anticorpi umani recombinanți. Termenul "anticorp uman recombinant", așa cum este utilizat aici, este destinat să includă toți anticorpii umani care sunt preparați, exprimați, creați sau izolați prin mijloace recombinante, cum ar fi, anticorpii exprimați folosind un vector de expresie recombinant transfectat într-o celulă gazdă (descriș mai jos), anticorpi izolați dintr-o bibliotecă de anticorpi umani recombinanți, combinatori (descriș mai jos), anticorpi izolați de la un animal (de ex., un șoarece) care este transgenic pentru genele imunoglobulinei umane [vezi de ex., Taylor ș.a., (1992) Nucl. Acizi Res. 20:6287-6295] sau anticorpi preparați, exprimați, creați sau izolați prin orice alte mijloace care implică îmbinarea secvențelor genei de imunoglobulină umane la alte secvențe ADN. Astfel de anticorpi umani recombinanți au regiuni variabile și constante derivate din secvențele de imunoglobulină germinativă umană. În anumite exemple de realizare, totuși, acești anticorpi umani recombinanți sunt supuși mutagenезei *in vitro* (sau, atunci când este utilizat un animal transgenic pentru secvențe de Ig umane, mutagenезa somatică *in vivo*) și astfel secvențele de aminoacizi ale regiunilor VH și VL ale anticorpilor recombinanți sunt secvențe care, deși sunt derivate din și legate de secvențele VH și VL ale liniei germinale umane, este posibil să nu existe în mod natural în repertoriul liniei germinale de anticorpi umani *in vivo*.

Anticorpii pentru utilizare în prezenta invenție leagă în mod specific PD-1. Termenul "se leagă în mod specific" sau altele asemenea, înseamnă că un anticorp sau un fragment de legare la antigen al acestuia formează un complex cu un antigen care este relativ stabil în condiții fiziologice. Metodele pentru determinarea dacă un anticorp se leagă în mod specific la un antigen sunt bine cunoscute în domeniu și includ, de exemplu, dializa de echilibru, rezonanța plasmonilor de suprafață și altele asemenea. De exemplu, un anticorp care "se leagă în mod specific" la PD-1, așa cum este utilizat în contextul prezentei invenții, include anticorpi care leagă PD-1, sau o parte a acestuia cu o KD de mai puțin de aproximativ 500 nM, mai puțin de aproximativ 300 nM, mai puțin de aproximativ 200 nM, mai puțin de aproximativ 100 nM, mai puțin de aproximativ 90 nM, mai puțin de aproximativ 80 nM, mai puțin de aproximativ 70 nM, mai puțin de aproximativ 60 nM, mai puțin de aproximativ 50 nM, mai puțin de aproximativ 40 nM, mai puțin de aproximativ 30 nM, mai puțin de aproximativ 20 nM, mai puțin de aproximativ 10 nM, mai puțin de aproximativ 5 nM, mai puțin de aproximativ 4 nM, mai puțin de aproximativ 3 nM, mai puțin de aproximativ 2 nM, mai puțin de aproximativ 1 nM, sau mai puțin de aproximativ 0,5 nM, așa cum se măsoară într-un test de rezonanță a plasmonului de suprafață. Un anticorp izolat care leagă în mod specific PD-1 uman poate avea, totuși, reactivitate încrucișată cu alți antigeni, cum ar fi, moleculele PD-1 de la alte specii (non-umane).

Conform anumitor aspecte exemplificative ale prezentei dezvăluiri, anticorpul anti-PD-1 sau fragmentul acestuia de legare la antigen cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (HCVR), o regiune variabilă a lanțului ușor (LCVR) și/sau regiuni de determinare a complementarității (CDRs), care cuprind secvențele de aminoacizi ale oricăruia dintre anticorpii anti-PD-1, așa cum sunt enunțate și în publicația brevetului US nr. 20150203579. În anumite aspecte exemplificative, anticorpul anti-PD-1 sau fragmentul de legare la antigen al acestuia care poate fi utilizat în contextul metodelor din prezenta dezvăluire cuprinde regiunile de determinare a complementarității ale lanțului greu (HCDRs) ale unei regiuni variabile a lanțului greu (HCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și regiunile de determinare a complementarității ale lanțului ușor (LCDRs) ale unei regiuni variabile a lanțului ușor (LCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 2. În invenție, anticorpul anti-PD-1 sau fragmentul acestuia de legare la antigen cuprinde trei HCDRs (HCDR1, HCDR2 și HCDR3) și trei LCDRs (LCDR1, LCDR2 și LCDR3), în care HCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 3; HCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 4; HCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 5; LCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 6; LCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 7; și LCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 8. În încă alte exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde o HCVR care cuprinde SECV ID NR: 1 și o LCVR care cuprinde SECV ID NR: 2. În anumite exemple de realizare, prezenta invenție cuprinde utilizarea unui anticorp anti-PD-1, în care anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 9. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 cuprinde un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 10. Un exemplu de anticorp care cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 10 este anticorpul anti-PD-1 complet uman, cunoscut sub numele de REGN2810 și cunoscut și sub numele de emplumab. Conform anumitor exemple de realizare, metodele cuprind utilizarea REGN2810, sau a unui bioechivalent al acestuia.

Termenul "bioechivalent", așa cum este utilizat aici, se referă la anticorpi anti-PD-1 sau proteine de legare la PD -1 sau fragmente ale acestora care sunt echivalenți farmaceutici sau alternative farmaceutice a căror rată și/sau grad de absorbție nu prezintă o diferență semnificativă față de REGN2810 atunci când este administrat în aceeași doză molară în condiții experimentale similare, fie în doză unică, fie în doză multiplă. În contextul invenției, termenul se referă la proteine de legare la antigen care se leagă la PD-1 care nu au diferențe semnificative clinic față de REGN2810 în ceea ce privește siguranța, puritatea și/sau potența lor.

Conform anumitor exemple de realizare ale prezentei invenții, PD-1 anti-uman sau fragmentul acestuia de legare la antigen cuprinde o HCVR care are 90%, 95%, 98% sau 99% identitate de secvență cu SECV ID NR: 1.

Conform anumitor exemple de realizare ale prezentei invenții, PD-1 anti-uman sau fragmentul acestuia de legare la antigen cuprinde o LCVR care are 90%, 95%, 98% sau 99% identitate de secvență cu SECV ID NR: 2.

Conform anumitor exemple de realizare ale prezentei invenții, PD-1 anti-uman, sau fragmentul acestuia de legare la antigen, cuprinde o HCVR care cuprinde o secvență de aminoacizi a SECV ID NR: 1 având nu mai mult de 5 substituții de aminoacizi. Conform anumitor exemple de realizare ale prezentei invenții, PD-1 anti-uman, sau fragmentul acestuia de legare la antigen, cuprinde o LCVR care cuprinde o secvență de aminoacizi a SECV ID NR: 2 având nu mai mult de 2 substituții de aminoacizi.

Identitatea secvenței poate fi măsurată prin orice metodă cunoscută în domeniu (de ex., GAP, BESTFIT și BLAST).

Prezenta dezvăluire include, de asemenea, utilizarea anticorpilor anti-PD-1 în metode de tratare a cancerului, în care anticorpii anti-PD-1 cuprind variante ale oricăreia dintre secvențele de aminoacizi HCVR, LCVR și/sau CDR dezvăluite aici având una sau mai multe substituții conservatoare de aminoacizi. De exemplu, prezenta dezvăluire include utilizarea anticorpilor anti-PD-1 care au secvențe de aminoacizi HCVR, LCVR și/sau CDR cu, de exemplu, 10 sau mai puțin, 8 sau mai puțin, 6 sau mai puțin, 4 sau mai puțin, etc. substituții conservatoare de aminoacizi în raport cu oricare dintre secvențele de aminoacizi HCVR, LCVR și/sau CDR descrise aici.

Alți anticorpi anti-PD-1 care pot fi utilizați în contextul metodelor din prezenta dezvăluire includ, de ex., anticorpii la care se face referire și cunoscuți în domeniu ca nivolumab (brevet US nr. 8008449), pembrolizumab (brevet US nr. 8354509), MEDI0608 (brevet US nr. 8609089), pidilizumab (brevet US nr. 8686119), sau oricare dintre anticorpii anti-PD-1, așa cum sunt enunțați în brevetele US nr. 6808710, 7488802, 8168757, 8354509, 8779105, sau 8900587.

Anticorpii anti-PD-1 utilizați în contextul prezentei invenții pot avea caracteristici de legare dependente de pH. De exemplu, un anticorp anti-PD-1 pentru utilizare în prezenta invenție poate prezenta legare redusă la PD-1 la pH acid în comparație cu pH neutru. Alternativ, un anticorp anti-PD-1 poate prezenta legare sporită la antigenul său la pH acid în comparație cu pH neutru. Expresia "pH acid" include valori pH mai mici de aproximativ 6,2, de ex., aproximativ 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 sau mai puțin. Așa cum este utilizată aici, expresia "pH neutru" înseamnă un pH de aproximativ 7,0 până la aproximativ 7,4. Expresia "pH neutru" include valori ale pH-ului de aproximativ 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 și 7,4.

În anumite cazuri, "legarea redusă la PD -1 la pH acid în comparație cu pH-ul neutru" este exprimată în termenii unui raport al valorii KD a anticorpului care se leagă la PD-1 la pH acid la valoarea de legare KD a anticorpului la PD-1 la pH neutru (sau invers). De exemplu, un anticorp, sau un fragment al acestuia de legare la antigen poate fi considerat ca prezentând "legare redusă la PD-1 la pH acid în comparație cu pH neutru" în scopurile prezentei invenții, dacă anticorpul, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia prezintă un raport KD acid/neutru de aproximativ 3,0 sau mai mare. În anumite exemple de realizare, raportul K D acid/neutru pentru un anticorp sau un fragment de legare la antigen poate fi de aproximativ 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 sau mai mare.

Anticorpii cu caracteristici de legare dependente de pH pot fi obținuți, de ex., prin screening-ul unei populații de anticorpi pentru legarea redusă (sau îmbunătățită) la un anumit antigen la pH acid în comparație cu pH neutru. În plus, modificările domeniului de legare a antigenului la nivelul aminoacizilor pot produce anticorpi cu caracteristici dependente de pH. De exemplu, prin substituirea unuia sau mai multor aminoacizi ai unui domeniu de legare la antigen (de ex., într-un CDR) cu un rest de histidină, se poate obține un anticorp cu legare de antigen redusă la pH acid în raport cu pH-ul neutru. Așa cum este utilizată aici, expresia "pH acid" înseamnă un pH de 6,0 sau mai mic.

Terapii combinate

Prezenta invenție cuprinde administrarea subiectului a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-PD-1. În anumite exemple de realizare nerevendicate, prezenta invenție cuprinde administrarea terapiei cu radiații în combinație cu un anticorp anti-PD -1 pentru activitate aditivă sau sinergică pentru tratarea cancerului. Așa cum este utilizată aici, expresia "în combinație cu" înseamnă că terapia cu radiații este administrată înainte, după sau concomitent cu anticorpul anti-PD-1. Termenul "în combinație cu" include, de asemenea, administrarea secvențială, sau concomitentă de anticorp anti- PD-1 și radioterapie. De exemplu, atunci când este administrat "înainte" de radioterapie, anticorpul anti-PD-1 poate fi administrat la mai mult de 150 de ore, aproximativ 150 de ore, aproximativ 100 de ore, aproximativ 72 de ore, aproximativ 60 de ore, aproximativ 48 de ore, aproximativ 36 de ore, aproximativ 24 ore, aproximativ 12 ore, aproximativ 10 ore, aproximativ 8 ore, aproximativ 6 ore, aproximativ 4 ore, aproximativ 2 ore, aproximativ 1 oră, sau aproximativ 30 de minute, aproximativ 15 minute sau aproximativ 10 minute înainte de administrarea radioterapiei. Când este administrat "după" radioterapie, anticorpul anti-PD-1 poate fi administrat la aproximativ 10 minute, aproximativ 15 minute, aproximativ 30 minute, aproximativ 1 oră, aproximativ 2 ore, aproximativ 4 ore, aproximativ 6 ore, aproximativ 8 ore, aproximativ 10 ore, aproximativ 12 ore, aproximativ 24 de ore, aproximativ 36 de ore, aproximativ 48 de ore, aproximativ 60 de ore, aproximativ 72 de ore, sau mai mult de 72 de ore după administrarea radioterapiei. Administrarea "concomitentă" cu radioterapia înseamnă că anticorpul anti-PD-1 este administrat subiectului în mai puțin de 10 minute (înainte, după sau în același timp) de la administrarea radioterapiei. În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui agent terapeutic suplimentar în care agentul terapeutic suplimentar este un medicament anti-cancer. Așa cum este utilizat aici, "medicament anti-cancer" înseamnă orice agent util pentru tratarea cancerului, incluzând, dar fără a se limita la, citotoxine și agenți, cum ar fi, antimetaboliți, agenți de alchilare, antracicline, antibiotice, agenți antimitotici, procarbazină, hidroxiuree, asparaginază, corticosteroizi, mitotan (O,P'-(DDD)), substanțe biologice (de ex., anticorpi și interferoni) și agenți radioactivi. Așa cum este utilizat aici, "o citotoxină sau agent citotoxic", se referă de asemenea la un agent chimioterapeutic și înseamnă orice agent care este dăunător celulelor. Exemplele includ, dar nu se limitează la, Taxol® (paclitaxel), temozolamidă, citocalazină B, gramicidină D, bromură de etidui, emetină, cisplatină, mitomicină, etoposidă, tenoposidă, vincristină, vinbiastină, coichicină, doxorubicină, daunorubicină, dihidroxi antracina dionă, mitoxantronă, mitramicină, actinomicină D, 1-dehidrotosteron, glucocorticoizi, procaină, tetracaină, lidocaină, propranolol și puromicină și analogi sau omologi ai acestora.

În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui agent terapeutic suplimentar, sau a unui regim terapeutic, sau a unei proceduri selectate din grupul care constă din intervenții chirurgicale, radiații, un inhibitor al ligandului de moarte programată 1 (PD-L1) (de ex., un anticorp anti-PD -L1 ca cel dezvăluit în publicația brevetului US 2015/0203580 sau atezolizumab), un inhibitor al genei de activare a limfocitelor 3 (LAG-3) (de ex., un anticorp anti-LAG-3), un inhibitor citotoxic al proteinei 4 asociate limfocitelor T (CTLA-4) (de ex., ipilimumab), un inhibitor al receptorului factorului de necroză tumorală indus de glucocorticoid (GITR) (de ex., un anticorp anti-GITR), un inhibitor de imunoglobulină a celulelor T și mucină care conține -3 (TIM3), un inhibitor de atenuator al limfocitelor B și T (BTLA), un inhibitor al imunoreceptorului celulei T cu domenii Ig și ITIM (TIGIT), un inhibitor CD47, un antagonist al altui co-inhibitor sau ligand al celulelor T (de ex., un anticorp la CD-28, 2B4, LY108, LAIR1, ICOS, CD160 sau VISTA), un inhibitor CD20 (de ex., un anticorp anti- CD20 sau un anticorp bispecific CD3/CD20), un inhibitor al indoleamin-2,3-dioxigenazei (IDO), un antagonist al factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) [de ex., un "VEGF-Trap", cum ar fi, aflibercept sau altă proteină de fuziune care inhibă VEGF, așa cum este menționat în US 7.087.411, sau un anticorp anti-VEGF, sau un fragment de legare la antigen al acestuia (de ex., bevacizumab sau ranibizumab), sau un inhibitor de kinază cu moleculă mică al receptorului VEGF (de ex., sunitinib, sorafenib sau pazopanib)], un inhibitor de angiopoietină 2 (Ang2) (de ex., nesvacumab), un inhibitor al factorului de creștere transformant beta (TGFβ), un inhibitor CD38, un inhibitor al receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) (de ex., erlotinib, cetuximab), un agonist al unui receptor co-stimulator (de ex., un agonist al proteinei asociată THFR indusă de glucocorticoid), un anticorp la un antigen specific tumorii [de ex., CA9, CA125, antigenul 3 asociat melanomului (MAGE3), antigenul carcinoembrionar (CEA), vimentină, tumora-M2-PK, antigenul specific de prostată (PSA), mucin-1, MART-1 și CA19-9], un vaccin (de ex., Bacillus Calmette-Guerin, un vaccin împotriva cancerului), ciclofosamidă, un adjuvant pentru creșterea prezentării antigenului (de ex., factor de stimulare a coloniilor de macrofage de granulocite), o citotoxină, un agent chimioterapeutic (de ex., dacarbazină, temozolomidă, docetaxel, doxorubicină, daunorubicină, cisplatină, carboplatină, gemcitabină, metotrexat, mitoxantronă, oxaliplatină, paclitaxel și vincristină), un inhibitor al receptorului de interleukină-6 (IL-6R) (de ex., sarilumab), un inhibitor al

IL-4R (de ex., dupilumab), un inhibitor de IL-10, o citokină, cum ar fi, IL-2, IL-7, IL-21 și IL-15, un conjugat anticorp-medicament (ADC) (de ex., ADC anti-CD19-DM4 și ADC anti-DS6-DM4), celulele T ale receptorului antigen himeric (de ex., celulele T țintite CD19), un medicament antiinflamator (de ex., corticosteroizi și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) și un supliment

5

alimentar, cum ar fi, antioxidanții.

În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu terapia cu radiații și, opțional, a unui anticorp anti-GITR pentru a genera răspunsuri anti-tumorale durabile pe termen lung și/sau pentru a spori supraviețuirea pacienților cu cancer. În unele exemple de realizare, metodele cuprind administrarea radioterapiei înainte de, concomitent, sau după administrarea unui anticorp anti-PD-1 și a unui anticorp anti-GITR la un pacient cu cancer. De exemplu, radioterapia poate fi administrată în una sau mai multe doze la leziunile tumorale după administrarea uneia sau mai multor doze de anticorpi. În unele exemple de realizare, radioterapia poate fi administrată local unei leziuni tumorale pentru a spori imunogenitatea locală a tumorii unui pacient (radiații adjuvante) și/sau pentru a distruge celulele tumorale (radiații ablativă) după administrarea sistemică a unui anticorp anti-PD-1 și /sau a unui anticorp anti-GITR. În anumite exemple de realizare, terapia cu radiații este administrată unei prime leziuni tumorale, dar nu și unei a doua leziuni tumorale, în care administrarea în combinație cu anticorpii anti-PD-1 duce la regresia tumorii atât în prima cât și în cea de-a doua leziune tumorală (efect abscopal). În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu terapia cu radiații și, opțional, a unui anticorp anti-GITR pentru a genera efect abscopal prelungit.

10

15

20

În anumite exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 poate fi administrat în combinație cu radioterapie și un agent chimioterapeutic (de ex., temozolomidă sau ciclofosfamidă), un antagonist VEGF (de ex., aflibercept), sau factor de stimulare a coloniilor de macrofage granulocitare.

25

Compoziții farmaceutice și administrare

Prezenta invenție se referă la metode care cuprind administrarea unui anticorp anti-PD-1 la un subiect, în care anticorpii anti-PD-1 este conținut într-o compoziție farmaceutică. Compozițiile farmaceutice pot fi formulate cu purtători adecvați, excipienți și alți agenți care asigură transferul, livrarea, toleranța adecvate și altele asemenea. O multitudine de formulări adecvate pot fi găsite în formularul cunoscut de toți chimiștii farmaceutici: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Aceste formulări includ, de exemplu, pulberi, paste, unguente, jeleuri, ceruri, uleiuri, lipide, vezicule care conțin lipide (cationice sau anionice) (cum ar fi, LIPOFECTIN™), conjugați ADN, paste de absorbție anhidre, emulsii ulei în apă și apă în ulei, emulsii carbowax (polietilenglicoli de diferite greutatea moleculare), geluri semisolide și amestecuri semisolide care conțin carbowax. Vezi și Powell ș.a. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

30

35

Sunt cunoscute diferite sisteme de livrare și pot fi utilizate pentru a administra compoziția farmaceutică, de ex., încapsularea în lipozomi, microparticule, microcapsule, celule recombinante capabile să exprime virusurile mutante, endocitoza mediată de receptor (vezi, de ex., Wu ș.a., 1987, J. Biol. Chim. 262: 4429-4432). Metodele de administrare includ, dar nu se limitează la, căile intradermice, intramusculare, intraperitoneale, intravenoase, subcutanate, intranazale, epidurale și orale. Compoziția poate fi administrată prin orice cale convenabilă, de exemplu, prin perfuzie sau injectare în bolus, prin absorbție prin căptușeli epiteliale sau mucocutanate (de ex., mucoasa bucală, mucoasa rectală și intestinală, etc.) și poate fi administrată împreună cu alți agenți biologic activi.

40

45

O compoziție farmaceutică poate fi administrată subcutanat sau intravenos cu un ac și o seringă standard. În plus, în ceea ce privește administrarea subcutanată, un dispozitiv de livrare stilou injector (pen) are aplicații în eliberarea unei compoziții farmaceutice. Un astfel de dispozitiv de livrare stilou injector (pen) poate fi reutilizabil sau de unică folosință. Un dispozitiv de livrare stilou injector (pen) reutilizabil utilizează în general un cartuș înlocuibil care conține o compoziție farmaceutică. Odată ce toată compoziția farmaceutică din cartuș a fost administrată și cartușul este gol, cartușul gol poate fi aruncat cu ușurință și înlocuit cu un cartuș nou care conține compoziția farmaceutică. Dispozitivul de livrare stilou poate fi apoi reutilizat. Într-un dispozitiv de livrare stilou injector de unică folosință, nu există un cartuș înlocuibil. Mai degrabă, dispozitivul de livrare stilou injector (pen) de unică folosință vine pre-umplut cu compoziția farmaceutică menținută într-un rezervor din interiorul dispozitivului. Odată ce rezervorul este golit de compoziția farmaceutică, întregul dispozitiv este aruncat.

50

55

În anumite situații, compoziția farmaceutică poate fi eliberată într-un sistem de eliberare controlată. Într-un exemplu de realizare, poate fi utilizată o pompă. Într-un alt exemplu de realizare, pot fi utilizate materiale polimerice; vezi, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. Într-un alt exemplu de realizare, un sistem de eliberare controlată poate fi plasat în apropierea țintei compoziției, necesitând astfel doar o fracțiune

60

din doza sistemică (vezi, de ex., Goodson, 1984, în *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, p. 115-138). Alte sisteme de eliberare controlată sunt discutate în revizuire de Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

Preparatele injectabile pot include forme de dozare pentru injecții intravenoase, subcutanate, intracutanate și intramusculare, perfuzii prin picurare, etc. Aceste preparate injectabile pot fi preparate prin metode cunoscute. De exemplu, preparatele injectabile pot fi preparate, de ex., prin dizolvarea, suspendarea sau emulsionarea anticorpului sau a sării sale descrise mai sus într-un mediu apos steril, sau într-un mediu uleios utilizat în mod convențional pentru injecții. Ca mediu apos pentru injecții, există, de exemplu, soluție salină fiziologică, o soluție izotonică care conține glucoză și alți agenți auxiliari, etc., care pot fi utilizate în combinație cu un agent de solubilizare adecvat, cum ar fi, un alcool (*de ex.*, etanol), un polialcool (*de ex.*, propilenglicol, polietilen glicol), un surfactant neionic [*de ex.*, polisorbate 80, HCO-50 (aduct polioxietilen (50 mol) de ulei de ricin hidrogenat)], etc. Ca mediu uleios, se folosesc, de ex., ulei de susan, soia ulei, etc., care poate fi utilizat în combinație cu un agent de solubilizare, cum ar fi, benzoat de benzil, alcool benzilic, etc. Injecția astfel preparată este de preferință umplută într-o fiolă adecvată.

În mod avantajos, compozițiile farmaceutice pentru utilizare orală sau parenterală descrise mai sus sunt preparate în forme de dozare într-o doză unitară adecvată pentru a se potrivi unei doze de ingrediente active. Astfel de forme de dozare într-o doză unitară includ, de exemplu, tablete, pastile, capsule, injecții (fiole), supozitoare, etc.

În anumite aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o formulare farmaceutică care cuprinde o cantitate terapeutică dintr-un anticorp anti-PD-1 și un purtător farmaceutic. În anumite aspecte, prezenta dezvăluire prevede un anticorp anti-PD-1 formulat într-o compoziție farmaceutică pentru utilizare în administrare intravenoasă.

Regimuri de administrare

În invenție, anticorpul anti-PD-1 poate fi administrat la o frecvență de dozare de aproximativ patru ori pe săptămână, de două ori pe săptămână, o dată pe săptămână, o dată la fiecare două săptămâni, o dată la fiecare trei săptămâni, o dată la fiecare patru săptămâni, o dată la fiecare cinci săptămâni, o dată la fiecare șase săptămâni, o dată la fiecare opt săptămâni, o dată la fiecare douăsprezece săptămâni, sau mai puțin frecvent atâta timp cât se obține un răspuns terapeutic. În anumite exemple de realizare, prezenta invenție include administrarea radioterapiei unui subiect la o frecvență de dozare de aproximativ șapte ori pe săptămână, aproximativ patru ori pe săptămână, de două ori pe săptămână, o dată pe săptămână, o dată la fiecare două săptămâni, o dată la fiecare trei săptămâni, o dată la fiecare patru săptămâni, o dată la fiecare cinci săptămâni, o dată la fiecare șase săptămâni, o dată la fiecare opt săptămâni, o dată la fiecare douăsprezece săptămâni, sau mai puțin frecvent atâta timp cât se obține un răspuns terapeutic. În anumite exemple de realizare, invenția implică administrarea unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie la o frecvență de dozare de aproximativ șapte ori pe săptămână, aproximativ patru ori pe săptămână, de două ori pe săptămână, o dată pe săptămână, o dată la fiecare două săptămâni, o dată la fiecare trei săptămâni, o dată la fiecare patru săptămâni, o dată la fiecare cinci săptămâni, o dată la fiecare șase săptămâni, o dată la fiecare opt săptămâni, o dată la fiecare douăsprezece săptămâni, sau mai puțin frecvent atâta timp cât se obține un răspuns terapeutic.

În anumite exemple de realizare nerevendicate este cuprinsă administrarea terapiei cu radiații în care terapia cu radiații este terapia cu radiații hipofracționată. În anumite exemple de realizare, radioterapia hipofracționată cuprinde 2 - 12 fracții. În anumite exemple de realizare, fracțiile 2 - 12 sunt administrate în zile consecutive. În anumite exemple de realizare, radioterapia este administrată după administrarea uneia sau a mai multor doze de anticorp anti-PD-1. În anumite exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 este administrat cu 0,5 - 2 săptămâni înainte de administrarea uneia sau mai multor fracții de radioterapie.

Conform anumitor exemple de realizare ale prezentei invenții, doze multiple de anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie pot fi administrate unui subiect pe o perioadă de timp definită. Metodele conform acestui aspect al invenției cuprind administrarea secvențială la un subiect a uneia sau a mai multor doze de anticorp anti-PD-1 în combinație cu una sau mai multe doze de radiație. Așa cum este utilizat aici, "administrarea secvențială" înseamnă că fiecare doză de anticorp este administrată subiectului la un moment diferit de timp, de ex., în zile diferite separate printr-un interval predeterminat (de ex., ore, zile, săptămâni, sau luni). În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea secvențială a uneia sau a mai multor doze de anticorp anti-PD-1 în care fiecare doză este administrată la 0,5 - 12 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite exemple de realizare suplimentare, metodele cuprind, în plus, administrarea de radioterapie. Radioterapia poate fi radioterapie hipofracționată. În anumite exemple de realizare, radioterapia cuprinde 2 - 12 fracții. În

unele exemple de realizare, fracțiile de radiații sunt administrate în zile consecutive, sau zile alternative. În anumite exemple de realizare, fracțiile de radiație sunt administrate o dată la 3 zile, o dată la 4 zile, o dată la 5 zile, o dată la 6 zile, o dată la 7 zile, sau o combinație a acestora.

În anumite exemple de realizare, prezenta invenție include administrarea secvențială la pacient a unei singure doze inițiale de anticorp anti-PD-1, urmată de una sau mai multe doze secundare de anticorp anti-PD-1 și, opțional, urmată de una sau mai multe doze terțiare de anticorp anti-PD-1. În anumite exemple de realizare, metodele cuprind, în plus, administrarea secvențială la pacient a unei singure doze inițiale de radioterapie, urmată de una sau mai multe doze secundare de radioterapie și, opțional, urmată de una sau mai multe doze terțiare de radioterapie. În exemple de realizare alternative, metodele cuprind, în plus, administrarea secvențială a uneia sau a mai multor fracții de radioterapie hipofracționată.

Conform anumitor realizări ale prezentei invenții, doze multiple de anticorp anti-PD-1 și radioterapie pot fi administrate unui subiect pe o perioadă de timp definită. Metodele conform acestui aspect al invenției cuprind administrarea secvențială la un subiect de doze multiple de anticorp anti-PD-1 și radiații. Așa cum este utilizat aici, "administrare secvențială" înseamnă că fiecare doză de anticorp anti-PD-1 în combinație cu terapia cu radiații este administrată subiectului la un moment diferit de timp, de exemplu, în zile diferite separate printr-un interval predeterminat (de ex., ore, zile, săptămâni sau luni).

Termenii "doză inițială", "doze secundare" și "doze terțiare" se referă la secvența temporală de administrare. Astfel, "doza inițială" este doza care este administrată la începutul regimului de tratament (denumită și "doză de bază"); "dozele secundare" sunt dozele care sunt administrate după doza inițială; iar "dozele terțiare" sunt dozele care sunt administrate după dozele secundare. Dozele inițiale, secundare și terțiare pot conține toate aceeași cantitate de anticorp (anticorp anti-PD-1). În anumite exemple de realizare, totuși, cantitatea conținută în dozele inițiale, secundare și/sau terțiare variază de la una la alta (de ex., ajustată în sus sau în jos după caz) în timpul tratamentului. În anumite exemple de realizare, una sau mai multe (de ex., 1, 2, 3, 4 sau 5) doze sunt administrate la începutul regimului de tratament ca "doze de încărcare" urmate de doze ulterioare care sunt administrate mai puțin frecvent (de ex., "doze de întreținere"). De exemplu, un anticorp anti-PD-1 poate fi administrat unui pacient cu cancer la o doză de încărcare de aproximativ 1 - 3 mg/kg, urmată de una sau mai multe doze de întreținere de aproximativ 0,1 până la aproximativ 20 mg/kg corp.

Într-un exemplu de realizare a prezentei invenții, fiecare doză secundară și/sau terțiară este administrată de la $\frac{1}{2}$ la 14 (de ex., $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$, 3, $3\frac{1}{2}$, 4, $4\frac{1}{2}$, 5, $5\frac{1}{2}$, 6, $6\frac{1}{2}$, 7, $7\frac{1}{2}$, 8, $8\frac{1}{2}$, 9, $9\frac{1}{2}$, 10, $10\frac{1}{2}$, 11, $11\frac{1}{2}$, 12, $12\frac{1}{2}$, 13, $13\frac{1}{2}$, 14, $14\frac{1}{2}$, sau mai mult) săptămâni după doza imediat anterioară. Expresia "doza imediat anterioară", a așa cum este utilizată aici, înseamnă, într-o secvență de administrări multiple, doza de anticorp anti-PD-1 (și/sau radiație) care este administrată unui pacient înainte de administrarea următoarei doze în secvența fără doze intermediare.

Metodele conform acestui aspect al invenției pot cuprinde administrarea unui pacient a oricărui număr de doze secundare și/sau terțiare de anticorp anti-PD-1 (și/sau radioterapie). De exemplu, în anumite exemple de realizare, pacientului i se administrează doar o singură doză secundară. În alte exemple de realizare, două sau mai multe (de ex., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau mai multe) doze secundare sunt administrate pacientului. De asemenea, în anumite exemple de realizare, pacientului i se administrează doar o singură doză terțiară. În alte exemple de realizare, două sau mai multe (de ex., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau mai multe) doze terțiare sunt administrate pacientului.

În exemplele de realizare care implică mai multe doze secundare, fiecare doză secundară poate fi administrată la aceeași frecvență ca și celelalte doze secundare. De exemplu, fiecare doză secundară poate fi administrată pacientului la 1 până la 2 săptămâni după doza imediat anterioară. În mod similar, în exemplele de realizare care implică doze terțiare multiple, fiecare doză terțiară poate fi administrată la aceeași frecvență ca și celelalte doze terțiare. De exemplu, fiecare doză terțiară poate fi administrată pacientului la 2 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară. Alternativ, frecvența la care dozele secundare și/sau terțiare sunt administrate unui pacient poate varia pe parcursul regimului de tratament. Frecvența de administrare poate fi, de asemenea, ajustată în timpul tratamentului de către un medic, în funcție de nevoile pacientului individual, după examinarea clinică.

În anumite exemple de realizare, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 și/sau radiații sunt administrate la începutul unui regim de tratament ca "doze de inducție" pe o bază mai frecventă (de două ori pe săptămână, o dată pe săptămână sau o dată la 2 săptămâni) urmate de doze ulterioare ("doze de consolidare", sau "doze de întreținere") care sunt administrate mai puțin frecvent (de ex., o dată la 2 - 12 săptămâni). În anumite exemple de realizare, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 și/sau radiații sunt administrate la începutul unui regim de tratament ca "doze de inducție" pe o bază mai frecventă (de două ori pe săptămână, o dată pe săptămână sau o dată la 2 săptămâni) urmată de doze ulterioare de anticorp anti-PD-1.

Prezenta invenție include administrarea secvențială a uneia, sau a mai multor doze de anticorp anti-PD-1.

Conform anumitor exemple de realizare ale prezentei invenții, metodele cuprind administrarea a cel puțin unui ciclu de tratament în care cel puțin un ciclu de tratament cuprinde administrarea uneia sau mai multor doze de anticorp anti-PD-1 și, opțional, a uneia sau a mai multor doze de radioterapie. În anumite exemple de realizare, un ciclu de tratament cuprinde 1 - 10 doze de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză de anticorp anti-PD-1 este administrată la 0,5 - 8 săptămâni după doza imediat anterioară. În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea a până la 6 sau 8 cicluri de tratament. În anumite alte realizări, metodele cuprind administrarea a până la 12 cicluri de tratament, sau mai multe după cum este necesar pentru efectul terapeutic. În anumite exemple de realizare, cel puțin un ciclu de tratament mai cuprinde radioterapie. Radioterapia este radioterapie hipofracționată, în care radioterapia hipofracționată cuprinde 2 - 12 fracții. În anumite exemple de realizare, fracțiile 2 - 12 sunt administrate în zile consecutive. Sunt descrise dar nerevendicate metode care cuprind administrarea secvențială a unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie, la un pacient pentru a trata un cancer (de ex., o tumoră solidă). În unele aspecte, prezentele metode cuprind administrarea uneia sau a mai multor doze de anticorp anti-PD-1 urmată de radioterapie. În anumite aspecte ulterioare, radioterapia se administrează în fracțiuni (radiații hipofracționate). În anumite aspecte, prezentele metode cuprind administrarea unei singure doze de anticorp anti-PD-1 urmată de 2 - 10 fracții de radioterapie urmate de una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1. În unele aspecte, pot fi administrate una sau mai multe doze de aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 20 mg/kg de anticorp anti-PD-1 urmate de radioterapie pentru a inhiba creșterea tumorii și/sau pentru a preveni reapariția tumorii la un subiect cu un cancer (de ex., o tumoră solidă). În unele aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat în una sau mai multe doze urmate de terapie cu radiații care are ca rezultat o eficacitate antitumorală crescută (de ex., o inhibare mai mare a creșterii tumorii, prevenirea crescută a recidivei tumorii în comparație cu un subiect netratat, sau un subiect căruia i s-a administrat fie anticorpi, fie radiații ca monoterapie). Aspecte alternative ale dezvăluirii se referă la administrarea concomitentă de anticorp anti-PD-1 și radiații care sunt administrate la o frecvență similară, sau diferită față de anticorpul anti-PD-1. În unele aspecte, radioterapia este administrată înainte, după, sau concomitent cu anticorpul anti-PD-1.

Dozare

Cantitatea de anticorp anti-PD-1 administrată unui subiect conform prezentei invenții este, în general, o cantitate eficientă terapeutic. Așa cum este utilizată aici, expresia "cantitate eficientă terapeutic" înseamnă o cantitate de anticorp (anticorp anti-PD-1 care are ca rezultat una sau mai multe dintre: (a) o reducere a severității sau duratei unui simptom, sau a unei indicații a unui cancer, de ex., o tumoră solidă; (b) inhibarea creșterii tumorii sau a creșterii necrozei tumorii, contracția tumorii și/sau dispariția tumorii; (c) întârzierea creșterii și dezvoltării tumorii; (d) inhibarea metastazei tumorale; (e) prevenirea reapariției creșterii tumorii; (f) creșterea supraviețuirii unui subiect cu cancer; și/sau (g) o reducere a utilizării sau a nevoii de terapie convențională anticancer (de ex., utilizarea redusă sau eliminată a chimioterapeuticelor sau a agenților citotoxici) în comparație cu un subiect netratat sau cu un subiect căruia i s-a administrat cu anticorpul ca monoterapie.

În cazul unui anticorp anti-PD-1, o cantitate eficientă terapeutic poate fi de la aproximativ 0,05 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 500 mg, de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 450 mg, de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 400 mg, de la aproximativ 75 mg până la aproximativ 350 mg, sau de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg de anticorp. De exemplu, în diferite exemple de realizare, cantitatea de anticorp anti-PD-1 este aproximativ 0,05 mg, aproximativ 0,1 mg, aproximativ 1,0 mg, aproximativ 1,5 mg, aproximativ 2,0 mg, aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 130 mg, aproximativ 140 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 160 mg, aproximativ 170 mg, aproximativ 180 mg, aproximativ 190 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 210 mg, aproximativ 220 mg, aproximativ 230 mg, aproximativ 240 mg, aproximativ 250 mg, aproximativ 260 mg, aproximativ 270 mg, aproximativ 280 mg, aproximativ 290 mg, aproximativ 300 mg, aproximativ 310 mg, aproximativ 320 mg, aproximativ 330 mg, aproximativ 340 mg, aproximativ 350 mg, aproximativ 360 mg, aproximativ 370 mg, aproximativ 380 mg, aproximativ 390 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 410 mg, aproximativ 420 mg, aproximativ 430 mg, aproximativ 440 mg, aproximativ 450 mg, aproximativ 460 mg, aproximativ 470 mg, aproximativ 480 mg, aproximativ 490 mg, aproximativ 500 mg, aproximativ 510 mg, aproximativ 520 mg, aproximativ 530 mg, aproximativ 540 mg, aproximativ 550 mg, aproximativ 560 mg, aproximativ 570 mg, aproximativ 580 mg, aproximativ 590 mg, sau aproximativ 600 mg, de

anticorp anti- PD-1. Într-un exemplu de realizare, se administrează 250 mg dintr-un anticorp anti-PD-1 conform prezentei invenții. Într-un exemplu de realizare, 200 mg dintr-un anticorp anti-PD-1 sunt administrate conform prezentei invenții. Într-un exemplu de realizare, 350 mg dintr-un anticorp anti-PD-1 sunt administrate conform prezentei invenții.

Cantitatea de anticorpi anti-PD-1 conținută în dozele individuale poate fi exprimată în miligrame de anticorp pe kilogram corp (*adică*, mg/kg). În anumite exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 utilizat poate fi administrat unui subiect la o doză de aproximativ 0,0001 până la aproximativ 100 mg/kg corp. În anumite exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 poate fi administrat la o doză de aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 20 mg/kg corp. În anumite exemple de realizare, metodele cuprind administrarea unui anticorp anti-PD-1 la o doză de aproximativ 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg sau 10 mg/kg corp.

În anumite exemple de realizare, cantitatea de anticorp anti-PD-1 administrată unui pacient poate fi mai mică decât o cantitate eficientă terapeutică, *adică*, o doză subterapeutică. De exemplu, dacă cantitatea eficientă terapeutică dintr-un anticorp anti-PD-1 cuprinde 3 mg/kg, o doză subterapeutică cuprinde o cantitate mai mică de 3 mg/kg, *de ex.*, 2 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1 mg/kg, 0,5 mg/kg sau 0,3 mg/kg. Așa cum este definită aici, o "doză subterapeutică" se referă la o cantitate de anticorp anti-PD-1 care nu conduce la un efect terapeutic în sine. Totuși, în anumite exemple de realizare, o doză subterapeutică de anticorp anti-PD-1 este administrată cu un al doilea și, opțional, un al treilea agent terapeutic pentru a promova un efect terapeutic.

În anumite exemple de realizare nerevendicate, radioterapia administrată unui subiect care are nevoie de aceasta cuprinde 2-100 Gray (Gy). În anumite exemple de realizare, terapia cu radiații cuprinde 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 23, 25, 27, 30, 35, 40 sau 45 Gy. În anumite alte exemple de realizare, terapia cu radiații cuprinde 50-100, 60-90 sau 70-80 Gy. În anumite exemple de realizare, radioterapia este administrată în 2-12 fracții (radioterapia hipofracționată), în care fiecare fracțiune cuprinde 2-10 Gy. De exemplu, se administrează 30 Gy de radiații cuprinse în 5 fracții, fiecare fracție cuprinzând 6 Gy.

Aspecte selectate nerevendicate

În unele aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o metodă de tratare sau inhibare a creșterii unei tumori la un subiect care cuprinde:

(a) selectarea unui subiect cu cancer; și

(b) administrarea subiectului care are nevoie de aceasta a uneia sau mai multor doze de radioterapie în combinație cu una sau mai multe doze dintr-o cantitate eficientă terapeutică dintr-un anticorp, sau un fragment de legare la antigen al acestuia care leagă în mod specific moartea programată 1 (PD-1) în care administrarea combinației are ca rezultat o eficacitate terapeutică sporită în comparație cu administrarea anticorpului sau a radiației singure.

Într-un aspect, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde între 0,1 - 20 mg/kg corp.

Într-un alt aspect, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 0,3, 1, 3, 5 sau 10 mg/kg corp.

În alte aspecte, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 20-400 mg.

În unele aspecte, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 200 mg.

Într-un aspect, fiecare doză de radiație cuprinde 2 - 80 Gray (Gy).

Într-un alt aspect, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 1, 3 sau 10 mg/kg corp și fiecare doză de radioterapie cuprinde 20-50 Gy.

În alte aspecte, radioterapia este radioterapie fracționată.

În unele aspecte, radioterapia fracționată cuprinde 2 — 10 fracții.

Într-un aspect, radioterapia fracționată cuprinde 30 Gy în 5 fracții.

Într-un alt aspect, radioterapia fracționată cuprinde 27 Gy în 3 fracții.

În alte aspecte, sunt administrate 4-50 doze de anticorp anti-PD-1, și în care fiecare doză este administrată la 0,5-4 săptămâni după doza imediat anterioară.

În unele aspecte, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 este administrată la 2 săptămâni după doza imediat anterioară.

Într-un aspect, anticorpul anti-PD-1 este administrat înainte, concomitent cu sau după radioterapie.

Într-un alt aspect, anticorpul anti-PD-1 este administrat înainte de radioterapie.

În alte aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat cu 1 săptămână înainte de radioterapie.

În unele aspecte, eficacitatea terapeutică sporită cuprinde un efect selectat din grupul care constă din regresia tumorii, efectul abscopal, inhibarea metastazei tumorale, reducerea leziunilor metastatice în timp, utilizarea redusă a agenților chimioterapeutici sau citotoxici, reducerea sarcinii

tumorale, creșterea supraviețuirii fără progresie, creșterea supraviețuirii totale, răspuns complet, răspuns parțial și boala stabilă.

Într-un aspect, eficacitatea terapeutică sporită cuprinde regresia tumorii într-o tumoră distală pentru o tumoră iradiată. Într-un alt aspect, creșterea tumorii este inhibată cu cel puțin 50% în comparație cu un subiect cărui i s-a administrat fie cu anticorpi, fie numai cu radiație.

În alte aspecte, creșterea tumorii este inhibată cu cel puțin 50% în comparație cu un subiect cărui i s-a administrat o doză de radiație înainte de un anticorp anti-PD-1.

În unele aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o metodă de tratare a unei tumori care cuprinde: (a) selectarea unui subiect cu cancer; și (b) administrarea subiectului a cel puțin unui ciclu de tratament în care cel puțin un ciclu de tratament cuprinde 1-6 doze de anticorp anti-PD-1 și în care fiecare doză este administrată la 2 săptămâni după doza imediat anterioară.

Într-un aspect, fiecare doză de anticorp anti-PD-1 cuprinde 1, 3, 5 sau 10 mg/kg corp.

Într-un alt aspect, cel puțin un ciclu de tratament mai cuprinde radioterapie.

În alte aspecte, radioterapia cuprinde aproximativ 20 - 50 Gy.

În unele aspecte, radioterapia cuprinde aproximativ 27 Gy.

Într-un aspect, radioterapia cuprinde aproximativ 30 Gy.

Într-un alt aspect, radioterapia este radioterapie fracționată.

În alte aspecte, radioterapia fracționată cuprinde 2 — 6 fracții.

În unele aspecte, radioterapia fracționată cuprinde 3 fracții.

Într-un aspect, radioterapia fracționată cuprinde 5 fracții.

Într-un alt aspect, radioterapia cuprinde aproximativ 27 Gy în 3 fracții.

În alte aspecte, radioterapia cuprinde aproximativ 30 Gy în 5 fracții.

În unele aspecte, fracțiile sunt administrate în zile secvențiale.

Într-un aspect, anticorpul anti-PD-1 este administrat cu 1 săptămână înainte de radioterapie.

Într-un alt aspect, până la 10 cicluri de tratament sunt administrate subiectului care are nevoie de acestea.

În alte aspecte, 6 cicluri de tratament sunt administrate subiectului care are nevoie de acestea.

În unele aspecte, radioterapia este administrată în 1st ciclu de tratament.

Într-un aspect, radioterapia cuprinde aproximativ 20 — 50 Gy.

Într-un alt aspect, radioterapia cuprinde radioterapie hipofracționată.

În alt aspect, radioterapia fracționată cuprinde 2 — 6 fracții.

În unele aspecte, radioterapia cuprinde aproximativ 27 Gy în 3 fracții.

Într-un aspect, radioterapia cuprinde aproximativ 30 Gy în 5 fracții.

Într-un alt aspect, fracțiile sunt administrate în zile succesive.

În alte aspecte, anticorpul anti-PD-1 este administrat cu 1 săptămână înainte de radioterapie.

În unele aspecte, fiecare ciclu de tratament cuprinde 4 doze de anticorp anti-PD-1.

Într-un aspect, tratamentul produce un efect terapeutic selectat din grupul care constă din inhibarea creșterii tumorii, regresia tumorii, reducerea dimensiunii unei tumori, reducerea numărului de celule tumorale, întârzierea creșterii tumorii, efectul abscopal, inhibarea metastazei tumorale, reducerea leziunilor metastatice în timp, utilizarea redusă a agenților chimioterapeutici sau citotoxici, reducerea sarcinii tumorale, creșterea supraviețuirii fără progresie, creșterea supraviețuirii totale, răspuns complet, răspuns parțial și boala stabilă.

Într-un alt aspect, efectul tratamentului cuprinde regresia tumorii într-o tumoră distală pentru o tumoră iradiată la subiect.

În alte aspecte, creșterea tumorii este întârziată cu cel puțin 10 zile în comparație cu un subiect netratat.

În unele aspecte, creșterea tumorii este inhibată cu cel puțin 50% în comparație cu un subiect netratat.

Într-un aspect, creșterea tumorii este inhibată cu cel puțin 50% în comparație cu un subiect administrat fie cu anticorpi, fie numai cu radiație.

În unele aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o metodă de tratare a unei tumori care cuprinde: (a) selectarea unui subiect cu o primă leziune tumorală solidă și o a doua leziune tumorală solidă, în care a doua leziune tumorală solidă este situată distal de prima leziune tumorală solidă; și (b) administrarea unui anticorp anti-PD-1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia în combinație cu radioterapie.

În alte aspecte, radioterapia este administrată la prima leziune tumorală, dar nu la a doua leziune tumorală și în care administrarea conduce la regresia tumorii atât în prima cât și în cea de-a doua leziune tumorală.

Într-un aspect, anticorpul anti-PD-1 este administrat înainte de radioterapie.

Într-un alt aspect, subiectul este rezistent sau răspunde inadecvat la, sau a recidivat după terapia anterioară. În alte aspecte, cancerul este cancer recurent sau metastatic.

În unele aspecte, metoda mai cuprinde administrarea subiectului a unui agent terapeutic sau a unei terapii, în care agentul terapeutic sau terapia suplimentară este selectată din grupul care constă din chirurgie, un agent chimioterapeutic, un vaccin împotriva cancerului, un inhibitor al ligandului morții programate 1 (PD-L1), un inhibitor al genei de activare a limfocitelor 3 (LAG3), un inhibitor citotoxic al limfocitelor T asociate proteinei 4 (CTLA-4), un inhibitor al receptorului factorului de necroză tumorală (GITR) indusă de glucocorticoizi, o imunoglobulină a celulelor T și un inhibitor al domeniului care conține mucină-3 (TIM3), un inhibitor al atenuatorului limfocitelor T de bandă (BTLA), un inhibitor al celulelor T imunoreceptoare cu domenii Ig și ITIM (TIGIT), un inhibitor CD47, o indoleamin-2,3-dioxigenază (IDO), un anticorp bispecific anti-CD3/anti-CD20, un antagonist al factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), un inhibitor al angiopoietinei-2 (Ang2), un inhibitor al factorului de creștere transformant beta (TGFβ), un inhibitor al receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR), factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), ciclofosfamidă, un anticorp la un antigen specific tumorii, vaccinul Bacillus Calmette- Guerin, o citotoxină, un inhibitor al receptorului de interleukină 6 (IL-6R), un receptor al interleukinei 4 (IL-4R), un inhibitor al IL-10, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, un conjugat anticorp-medicament, un medicament antiinflamator și un supliment alimentar.

Într-un aspect, agentul terapeutic suplimentar este un anticorp anti-GITR.

Într-un alt aspect, agentul terapeutic suplimentar este ciclofosfamida.

În alte aspecte, agentul terapeutic suplimentar este GM-CSF.

În unele aspecte, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul care constă din docetaxel, carboplatină, paclitaxel, cisplatină, gemcitabină și pemetrexed.

Într-un aspect, anticorpul anti-PD-1 este administrat intravenos, subcutanat sau intraperitoneal.

Într-un alt aspect, cancerul cuprinde o tumoare solidă.

În alte aspecte, tumora solidă este selectată din grupul care constă din cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer de glande salivare și mielom.

În unele aspecte, tumora solidă este selectată din grupul care constă din carcinom hepatocelular, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de cap și gât cu celule scuamoase, carcinom bazocelular, carcinom mamar, carcinom cutanat cu celule scuamoase, condrosarcom, angiosarcom, colangiocarcinom, sarcom al țesutului moale, cancer colorectal, melanom, carcinom cu celule Merkel și glioblastom multiform.

Într-unul dintre aspectele revendicate, anticorpul anti- PD-1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde regiunile de determinare a complementarității ale lanțului greu (HCDR1, HCDR2 și HCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului greu (HCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și trei regiuni de determinare a complementarității ale lanțului ușor (LCDR1, LCDR2 și LCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului ușor (LCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 2.

Într-un alt aspect revendicat, anticorpul anti- PD-1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde trei HCDRs (HCDR1, HCDR2 și HCDR3) și trei LCDRs (LCDR1, LCDR2 și LCDR3), în care HCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 3; HCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 4; HCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 5; LCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 6; LCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 7; și LCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 8.

În alte aspecte, HCVR cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și LCVR cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 2.

Într-un alt aspect, anticorpul anti-PD-1 cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 10.

În unele aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o metodă pentru inhibarea activării și/sau proliferării celulelor T reglatoare (Treg) care cuprinde: (a) selectarea unui subiect cu o tumoare solidă; și (b) administrarea subiectului (i) a unui anticorp anti-PD -1, sau a unui fragment de legare la antigen al acestuia, (ii) a terapie cu radiații și (iii) a cel puțin unul dintre un anticorp, sau un fragment de legare a antigenului al acestuia care se leagă în mod specific la receptorul factorului de necroză tumorală indus de glucocorticoizi (GITR), ciclofosfamidă, GM-CSF, un anticorp anti-LAG3, docetaxel sau carboplatină.

Într-un aspect, subiectul are o tumoare mare.

În alt aspect, doza de radiații este de 2 - 50 Gy.

În alte aspecte, administrarea conduce la cel puțin un efect selectat din grupul care constă în inhibarea creșterii tumorii, regresia tumorii, reducerea dimensiunii unei tumori, reducerea numărului

de celule tumorale, întârzierea creșterii tumorii, efectul abscopal, inhibarea metastazei tumorale, reducerea leziunilor metastatice în timp, utilizarea redusă a agenților chimioterapeutici sau citotoxici, reducerea sarcinii tumorale, creșterea supraviețuirii fără progresie, creșterea supraviețuirii totale, răspuns complet, răspuns parțial și boala stabilă.

În unele aspecte, tumora solidă este selectată din grupul format din cancer colorectal, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer de sân, cancer de creier, cancer de col uterin, cancer de vezică urinară, cancer anal, cancer uterin, cancer de colon, cancer de ficat, cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer endometrial, cancer osos, cancer testicular, cancer de piele, cancer de rinichi, cancer de stomac, cancer esofagian, cancer de cap și gât, cancer al glandelor salivare și mielom.

Într-un aspect, anticorpul anti-PD -1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde regiunile de determinare a complementarității ale lanțului greu (HCDR1, HCDR2 și HCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului greu (HCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și trei regiuni de determinare a complementarității ale lanțului ușor (LCDR1, LCDR2 și LCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului ușor (LCVR) care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 2.

Într-un alt aspect, anticorpul anti- PD-1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde trei HCDRs (HCDR1, HCDR2 și HCDR3) și trei LCDRs (LCDR1, LCDR2 și LCDR3), în care HCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 3; HCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 4; HCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 5; LCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 6; LCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 7; și LCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 8.

În alte aspecte, HCVR cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și LCVR cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 2.

Într-un aspect, anticorpul anti-PD-1 cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 10.

În unele aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o metodă de tratare sau inhibare a creșterii unei tumori care cuprinde:

- (a) selectarea unui subiect cu cancer de piele; și
- (b) administrarea subiectului care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp, sau un fragment de legare la antigen al acestuia care leagă în mod specific PD-1.

Într-un aspect, respectivul anticorp, sau fragmentul acestuia de legare la antigen care leagă în mod specific PD-1 este administrat ca monoterapie.

Într-un alt aspect, cancerul de piele menționat este un cancer de piele asociat UV.

În alte aspecte, cancerul de piele menționat este selectat din grupul care constă din carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC), carcinom cu celule bazale (BCC), carcinom cu celule Merkel și melanom.

În unele aspecte, cu condiția ca respectivul cancer de piele să nu fie un carcinom cu celule scuamoase de cap și gât.

Într-un aspect, cancerul de piele menționat este un cancer metastatic, nerezecabil și/sau avansat local.

Într-un alt aspect, cancerul de piele menționat este BCC, și în care pacientul menționat este intolerant la, sau progresează după tratamentul cu un inhibitor al căii ariciului.

În alte aspecte, respectivul anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia este administrat ca una sau mai multe doze, în care fiecare doză este administrată la 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

În unele aspecte, fiecare doză este administrată la 2 săptămâni după doza imediat anterioară.

Într-un aspect, fiecare doză cuprinde 1, 3 sau 10 mg/kg corp.

Într-un alt aspect, respectivul anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia care leagă în mod specific PD-1 este un anticorp așa cum este definit în oricare dintre exemplele de realizare precedente.

În unele aspecte, prezenta dezvăluire furnizează o metodă de tratare sau inhibare a creșterii unei tumori la un subiect, metoda cuprinzând: selectarea unui subiect cu cancer la creier; și administrarea subiectului care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp, sau un fragment de legare la antigen al acestuia care leagă în mod specific PD-1.

Într-un aspect, subiectul are glioblastom multiform (GBM).

În alt aspect, subiectul a fost diagnosticat recent cu GBM.

În alte aspecte, subiectul are ≥ 65 de ani.

În unele aspecte, anticorpul anti-PD-1, sau fragmentul acestuia de legare la antigen este administrat ca una sau mai multe doze, în care fiecare doză este administrată la 0,5 până la 4 săptămâni după doza imediat anterioară.

Într-un aspect, fiecare doză este administrată la 2 săptămâni după doza imediat anterioară.

Într-un alt aspect, fiecare doză cuprinde 1, 3 sau 10 mg/kg corp.

În alte aspecte, metoda cuprinde, suplimentar, administrarea terapiei cu radiații la subiectul care are nevoie de aceasta.

În unele aspecte, radioterapia este radioterapie hipofracționată.

Într-un aspect, subiectului i se administrează 20 - 50 Gy de radiații în 2 - 20 de fracții.

Într-un alt aspect, subiectului i se administrează radioterapie la 1 săptămână după prima doză de anticorp anti-PD-1.

În alte aspecte, una sau mai multe doze de anticorp anti-PD-1 sunt cuprinse într-unul sau mai multe cicluri de tratament, în care fiecare ciclu cuprinde 1-6 doze de anticorp anti-PD-1.

În unele aspecte, fiecare ciclu de tratament cuprinde 4 doze de anticorp anti-PD-1, în care fiecare doză este administrată la 2 săptămâni după doza imediat anterioară.

Într-un aspect, fiecare doză cuprinde 1, 3 sau 10 mg/kg corp.

Într-un alt aspect, primul ciclu de tratament cuprinde, în plus, radioterapie.

În alte aspecte, radioterapia este radioterapie hipofracționată.

În unele aspecte, subiectului i se administrează 20 - 50 Gy de radiații în 2 - 20 de fracții.

Într-un aspect, subiectului i se administrează 30 Gy în 5 fracțiuni zilnice.

Într-un alt aspect, radioterapia se administrează la o săptămână după administrarea anticorpului anti-PD-1.

În alte aspecte, metoda mai cuprinde administrarea unui agent anti-angiogenic unui subiect dacă subiectul dezvoltă edem intracranian după administrarea anticorpului anti-PD-1.

În unele aspecte, agentul anti-angiogenic este selectat din grupul care constă dintr-un inhibitor al factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și un inhibitor al angiopoietinei-2 (Ang-2).

Într-un aspect, agentul anti-angiogenic este bevacizumab sau aflibercept.

În alte aspecte, respectivul anticorp, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia care leagă în mod specific PD-1 este un anticorp așa cum este definit în oricare dintre exemplele de realizare precedente.

EXEMPLE

Următoarele exemple sunt prezentate astfel încât să ofere persoanelor de specialitate în domeniu o dezvoltare completă și o descriere a modului de realizare și utilizare a metodelor și compozițiilor din invenție. S-au făcut eforturi pentru a asigura acuratețea cu privire la numerele utilizate (de ex., cantități, temperatură, etc.), dar ar trebui luate în considerare unele erori și abateri experimentale. Dacă nu se indică altfel, părțile sunt părți în greutate, greutatea moleculară este greutatea moleculară medie, temperatura este în grade Centigrade și presiunea este la, sau aproape de cea atmosferică.

Exemplul 1: Eficacitatea in vivo a anticorpului anti-PD-1 în combinație cu radioterapie împotriva tumorilor MC38

În acest exemplu, efectul blocării PD-1 în combinație cu terapia cu radioterapie a fost examinat împotriva tumorilor MC38 stabilizată la șoareci.

5 x 10⁵ celule de carcinom de colon MC38 au fost implantate subcutanat în coastele drepte ale șoarecilor femele C57BL/6 (Jackson Laboratory). Tratamentul a fost inițiat în ziua 9 după implantare, când volumele medii ale tumorii au atins aproximativ 100 mm³. Șoarecii au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie matorul izotip (2A3, BioXcell) fie anticorpul de blocare a PD-1 (RMP1-14, BioXcell) la 5 mg/kg, de 2 ori pe săptămână, pentru un total de 5 injecții intraperitoneale. La o zi după începerea tratamentului cu anticorpi, șoarecii repartizați în grupurile de radioterapie au primit 12 Gy de iradiere la tumorile din partea dreaptă. Radioterapia a fost administrată folosind iradiatorul de cercetare biologică RS 2000 (Sursa Rad) șoarecilor anesteziați (ketamină/xilazină) protejați cu dispozitive de iradiere corporală par țială (Raze X de precizie) și folie de plumb (Images Scientific Instruments). Creșterea tumorii a fost evaluată de 3 ori pe săptămână până în zilele 70-80 când toți șoarecii au fost eutanasiați. Figura 1 prezintă proiectul de studiu al experimentului care include dozarea anticorpului anti-PD-1 și radiații.

Figura 2 și Tabelul 1 arată volumele medii ale tumorii la șoareci cărora li s-a administrat anticorpul anti-PD-1 singur sau în combinație cu radiații.

Tabelul 1: Volumul mediu tumoral la șoarecii cărora li s-a administrat anticorp anti-PD-1 singur sau în combinație cu radiații

5

Zile post-implantare	Volumul mediu al tumorii (mm ³ ±SEM)			
	Martor izotip	Anticorp anti-PD-1	Martor izotip + radiație	Anticorp anti-PD-1 + radiații
4	15,39±3,70	8,62±3,02	13,28±3,44	10,78±3,01
7	41,11±8,81	38,90±7,09	49,86±11,38	39,36±6,32
8	68,64±10,01	72,03±12,13	74,03±14,83	73,70±14,86
10	85,82±4,10	94,98±22,68	100,88±11,46	122,05±15,05
14	725,87±68,45	834,37±206,70	320,10±58,80	300,67±60,74
16	1023,61±191,41	1123,51±310,04	276,17±82,81	219,29±45,94
18	1573,64±263,65	1710,30±424,30	353,45±121,47	250,17±74,70
21	2688,69±502,39	2569,65±633,35	494,53±211,90	188,98±105,80
23			597,70±267,02	141,37±73,76
25			671,93±347,76	134,87±75,67
28			879,64±403,70	147,82±70,88
30			1081,39±426,80	133,13±88,88
32				177,73±112,81
36				233,44±152,91
39				258,23±158,67
42				316,58±160,91
44				332,73±152,43
46				456,13±209,45
49				564,05±262,32
51				925,92±434,29

53			747,14±350,90
56			1290,10±584,62

Blocarea PD-1 (RMP1-14) a fost sinergizată cu iradierea locală (XRT) și a indus semnificativ regresia tumorii (4/6 șoareci) la șoarecii purtători de tumoră MC38, în comparație cu șoarecii tratați cu XRT + martor izotip (2/6 șoareci). Creșterea tumorii a fost inhibată sau întârziată la șoarecii tratați cu anticorp anti-PD-1 în combinație cu radiații. Șoarecii tratați cu anticorpi anti-PD-1 și radiații au avut nevoie de mai mult de 40 de zile pentru a ajunge la volumul tumorii de 500 mm³ în comparație cu șoarecii aflați în monoterapie, la care a durat mai puțin de 20 de zile pentru a ajunge la volumul tumorii de 500 mm³. Regresia tumorii a fost susținută timp de până la 4 săptămâni pentru grupul tratat combo (XRT + anticorp anti-PD-1) (1 din cele 4 tumori respinse a recidivat în acest moment) față de 1,5 săptămâni pentru grupul tratat cu XRT + izotip (1 din cele 2 tumori respinse au recidivat). În acest model de tumoră, blocarea PD-1 ca monoterapie nu a avut un efect asupra creșterii tumorii primare.

Tabelul 2: Supraviețuirea procentuală a șoarecilor cărora li s-a administrat anticorp anti-PD-1 singur sau în combinație cu radiații

Zile după implantare	Izotip	Anti-PD-1	Radiație + izotip	Radiatie + anti-PD -1
4	100	100	100	100
7	100	100	100	100
8	100	100	100	100
10	100	100	100	100
14	100	100	100	100
16	100	100	100	100
18	100	100	100	100
21	100	100	100	100
23	100	83	100	100
25	67	50	100	100
28	33	50	100	100
30	17	17	100	100
32	0	17	67	100
36	0	0	67	100
44	0	0	50	100

46	0	0	50	100
49	0	0	50	100
51	0	0	33	100
53	0	0	17	100
56	0	0	17	100
58	0	0	17	83
60	0	0	17	50
63	0	0	17	50
65	0	0	17	50
81	0	0	17	50
85	0	0	17	50

Eficacitatea terapeutică a tratamentului combinatoriu (XRT + anticorp anti- PD -1) a fost demonstrată prin supraviețuirea globală crescută statistic a acestui grup (50% în viață la 70 de zile după implantarea tumorii) în comparație cu toate celelalte grupuri de tratament: martor izotip (0% în viață în ziua 70), tratament cu anticorpi anti-PD-1 (0% în viață în ziua 70) și șoareci tratați cu XRT + izotip (17% în viață în ziua 70) (Figura 3; Tabelul 2).

Exemplul 2: Eficacitatea in vivo a anticorpului anti-PD-1 și a terapiei cu radiații împotriva tumorilor B16

În acest exemplu, efectul anti-tumoral al anticorpului anti-șoarece PD-1 în combinație cu terapia cu radiații a fost examinat împotriva tumorilor B16 stabilizată la șoareci. 2×10^5 celule de melanom B16F10.9 au fost implantate subcutanat în coastele drepte ale șoarecilor femele C57BL/6 (Jackson Laboratory). Tratamentul a fost inițiat când volumele medii ale tumorii au ajuns la aproximativ 150 mm³. Șoarecii au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie martorul izotip (2A3, BioXcell) fie anticorp de blocare a PD-1 (RMP1-14, BioXCell) la 5 mg/kg, de 2 ori pe săptămână, pentru un total de 5 injecții intraperitoneale. La o zi după începerea tratamentului cu anticorpi, șoarecii alocati grupurilor de radioterapie au primit 8 Gy de iradiere la tumorile din partea dreaptă. Radioterapia a fost administrată folosind iradiatorul de cercetare biologică RS 2000 (Sursa Rad) șoarecilor anesteziați (ketamină/xilazină) protejați cu dispozitive de iradiere corporală parțială (Raze X de precizie) și folie de plumb (Images Scientific Instruments). Creșterea tumorii a fost evaluată de 3 ori pe săptămână până în zilele 70-80 când toți șoarecii au fost eutanasiați. Figura 4 prezintă proiectul de studiu al experimentului care include dozarea anticorpului anti-PD-1 și a radiațiilor.

Tratamentul cu anticorpi de blocare a PD-1 (RMP1- 14) în combinație cu iradierea locală (XRT) a întârziat creșterea tumorii primare B16 în comparație cu XRT sau monoterapie cu anticorpi anti-PD-1 (Figura 5; Tabelul 3).

Tabelul 3: Volumul mediu tumoral la șoarecii cărora li s-a administrat anticorp anti-PD-1 singur sau în combinație cu radiații

Zile post-implantare	Volumul mediu tumoral mm ³ ±SEM			
	Martor izotip	Anticorp anti-PD-1	Martor izotip + radiație	+ Anticorp anti-PD-1 + radiații
6	5,75±5,75	8,32±8,32	13,79±13,79	1,14±0,85
8	55,98±27,15	62,66±15,80	57,18±37,79	50,57±38,33
12	157,34±37,88	144,36±37,81	237,84±71,27	177,91±59,17
15	334,71±61,71	193,32±35,53	510,95±171,15	372,53±147,50
18	621,43±136,09	363,80±45,72	739,62±244,10	440,33±194,90
20	939,69±158,50	561,64±49,44	677,48±175,75	486,35±207,65
22	1329,77±202,01	772,16±118,26	759,15±235,94	512,67±220,30
25	2602,08±434,08	1343,42±120,65	1182,27±336,32	789,80±299,24
27		1533,03±179,88	1321,13±400,18	877,82±296,51
29		2104,46±350,48		944,67±333,16
33				1024,71±321,20
36				1237,68±340,52

5 Tabelul 4: Supraviețuirea procentuală a șoarecilor cărora li s-a administrat anticorp anti-PD-1 singur sau în combinație cu radiații

Zile după implantare	Izotip	Anti-PD-1	Radiație + izotip	Radiație + anti-PD-1
0	100	100	100	100
6	100	100	100	100
8	100	100	100	100
12	100	100	100	100
15	100	100	100	100
18	100	100	100	100

20	100	100	100	100
22	100	100	100	100

Zile după implantare	Izotip	Anti-PD-1	Radiație + izotip	Radiație + anti-PD-1
25	100	100	100	100
27	40	100	100	100
29	0	100	80	100
33	0	80	80	100
36	0	20	60	100
39	0	0	60	83
41	0	0	60	83
43	0	0	20	67
46	0	0	20	67
48	0	0	20	50
50	0	0	0	50
53	0	0	0	33
55	0	0	0	33
57	0	0	0	33
60	0	0	0	17
62	0	0	0	17
64	0	0	0	17
66	0	0	0	0

- 5 Combinația de XRT plus tratamentul cu anticorpi anti- PD-1 a crescut supraviețuirea globală (50% în viață până în ziua 50 după implantare) în comparație cu XRT singur (0% în viață până în ziua 50), anticorpul anti-PD-1 singur (0% în viață până în ziua 40) și izotip singur (0% în viață până în ziua 30) (Figura 6; Tabelul 4).

Exemplul 3: Eficacitatea in vivo a anticorpului anti-PD-1 în combinație cu radioterapie împotriva tumorilor pulmonare metastatice

În acest exemplu, a fost examinat efectul blocării PD-1 în combinație cu terapia cu radiații împotriva tumorilor stabilizate și metastatice la șoareci.

1,5 × 10⁵ celule de carcinom mamar 4T1 au fost implantate subcutanat în coastele drepte ale șoarecilor femele Balb/c (Jackson Laboratory). Tratamentul a fost inițiat în ziua 12 după implantare, când volumele medii ale tumorii au ajuns la aproximativ 100 mm³. Șoarecii au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie martorul izotip (2A3, BioXcell) fie anticorpul de blocare a PD-1 (RMP1-14, BioXCell) la 5 mg/kg, de 2 ori pe săptămână, pentru un total de 5 injecții intraperitoneale. La o zi după începerea tratamentului cu anticorpi, șoarecii alocați grupurilor de radioterapie au primit 8 Gy de iradiere la tumorile din flancul drept. Radioterapia a fost administrată folosind iradiatorul de cercetare biologică RS 2000 (Sursa Rad) șoarecilor anesteziati (ketamină/xilazină) protejați cu dispozitive de iradiere corporală parțială (Raze X de precizie) și folie de plumb (Images Scientific Instruments). Creșterea tumorii a fost evaluată de 3 ori pe săptămână până în ziua 28 când toți șoarecii au fost eutanasiați pentru a evalua sarcina metastatică pulmonară folosind un test clonogenic. Pe scurt, țesutul pulmonar a fost disociat cu ADNază/Liberază TL (Roche) și cultivat în mediu suplimentat cu 60 uM 6-tioguanină. După două săptămâni de cultură, plăcile au fost contracolorate cu albastru de metilen și s-a enumerat numărul de colonii (o colonie reprezintă o celulă metastatică 4T1).

Este de așteptat ca tratamentul cu anticorpi anti-PD-1 în combinație cu radiații să promoveze regresia tumorii, precum și să medieze suprimarea creșterii metastatice.

Exemplul 4: Eficacitatea in vivo a anticorpului anti-PD-1 uman în combinație cu terapia cu radiații promovează efectul abscopal împotriva tumorilor distale

În acest exemplu, efectul blocării PD-1 în combinație cu terapia cu radiații a fost examinat împotriva tumorilor MC38 primare și distale la șoareci umanizați pentru PD-1 utilizând anticorpi anti-PD-1 umani.

Exemplul de anticorp anti-PD-1 utilizat în acest exemplu este REGN2810 (cunoscut și ca H4H7798N așa cum este dezvăluit în US20150203579), un anticorp monoclonal anti-PD-1 complet uman care cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 10; o pereche de secvențe de aminoacizi HCVR/LCVR care cuprinde SECV ID NR: 1/2; și secvențe CDR cu lanț greu și ușor care cuprind SECV ID NR: 3-8.

Șoarecii umanizați pentru PD-1 au fost proiectați folosind tehnologia VelociGene® (Valenzuela ș.a 2003, Nat. Biotechnol. 21: 652-659; publicația cererii de brevet US 2015/0366174).

5 × 10⁵ celule de carcinom de colon MC38 au fost implantate subcutanat la șoareci femele umanizați PD-1/C57BL/6 în ziua 0 (tumoare primară pe partea dreaptă) și ziua 3 (tumoare pe partea stângă; tumoare distală). Tratamentul a fost inițiat când volumele medii ale tumorii primare au ajuns la aproximativ 150 mm³. Șoarecii au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie martorul izotip, fie anticorpul de blocare PD-1 (REGN2810) la 5 mg/kg, de 2 ori pe săptămână, pentru un total de 8 injecții intraperitoneale. La o zi după începerea tratamentului cu anticorpi, șoarecii alocați grupurilor de radioterapie au primit 8 Gy de iradiere la tumorile din partea dreaptă. Radioterapia a fost administrată utilizând iradiatorul de cercetare biologică RS 2000 (Sursa Rad) șoarecilor anesteziați (ketamină/xilazină) protejați cu dispozitive de iradiere corporală parțială (Raze X de precizie) și folie de plumb (Images Scientific Instruments). Creșterea tumorii primare și secundare a fost evaluată de 3 ori pe săptămână până în zilele 70-80 când toți șoarecii au fost eutanasiați. Figura 7 prezintă proiectul de studiu al experimentului care include dozarea anticorpului anti-PD-1 și radiații.

Rezultate

Tumora primara: Tratament cu blocarea PD-1 (REGN2810) sinergizat cu iradierea locală (XRT) în respingerea tumorilor primare MC38 (4 din 6 șoareci fără tumori) în comparație cu șoarecii tratați cu XRT + martor izotip (1/6 șoareci fără tumori). Regresia tumorii a fost susținută în grupul tratat combo timp de 8 săptămâni până la sfârșitul experimentului față de trei săptămâni pentru grupul tratat cu XRT + izotip (tumora respinsă a recidivat în acest moment) (Figura 8; Tabelul 5).

Tabelul 5: Volumele medii tumorale primare la șoarecii cărora li s-a administrat REGN2810 singur sau în combinație cu radiații

Zile post-implantare	Volumul mediu al tumorii (mm ³ ±SEM)				
	Martor izotip	REGN2810	Martor izotip + radiație	REGN2810 + radiații	
4	8,47±5,22	13,86±7,13	9,02±3,07	3,75±3,75	
5	14,32±4,76	22,08±2,69	27,54±4,90	10,00±3,17	
7	39,43±5,36	35,47±6,73	42,72±8,00	32,80±10,60	
9	62,68±12,03	84,73±20,91	68,27±11,65	47,26±11,65	
10	111,78±24,45	108,15±27,17	96,18±18,07	75,13±11,56	
11	147,89±36,11	176,67±43,99	111,87±10,12	110,27±25,02	
12	171,76±41,23	154,97±44,16	153,69±16,06	121,88±29,86	
14	304,95±94,96	221,70±65,96	147,22±19,77	144,71±34,28	
17	609,24±227,64	296,69±95,14	116,65±27,03	135,26±57,41	
19		369,17±128,37	114,85±38,73	124,59±55,50	
21		442,13±158,80	127,77±36,92	130,00±78,30	

Zile post-implantare	Volumul mediu al tumorii (mm ³ ±SEM)				
	Martor izotip	REGN2810	Martor izotip + radiație	REGN2810 + radiații	
24		641,92±275,23	198,40±67,81	113,25±74,51	
26		896,32±389,54	252,51±98,39	116,90±101,35	
28		1200,99±498,27	331,78±125,55	120,05±89,32	
31			477,34±181,97	168,62±151,18	
33				189,07±154,91	
35				164,70±127,33	

38			216,32±159,47
40			219,35±156,39
42			292,37±204,83

Blocarea PD-1 ca rejecție mediată de monoterapie la 2 din 5 șoareci; cu toate acestea, 1 dintre șoarecii care și-au respins tumora primară, a cedat la creșterea tumorii secundare, rezultând doar 1 șoarece care a supraviețuit până la sfârșitul experimentului. Eficacitatea terapeutică puternică a tratamentului combinatoriu (XRT + REGN2810) a fost demonstrată prin supraviețuirea totală crescută statistic (~67% în viață la 70 de zile după implantarea tumorii) în comparație cu toate celelalte grupuri: martor izotip sau XRT singur (0% în viață în ziua 70) și REGN2810 ca monoterapie (20% în viață în ziua 70) (Figura 9; Tabelul 6).

Tabelul 6: Supraviețuirea procentuală a șoarecilor cărora li s-a administrat REGN2810 singur sau în combinație cu radiații

Zile după implantare	Izotip	REGN2810	Radiație izotip	+	Radiatie REGN2810	+
0	100	100	100		100	
4	100	100	100		100	
5	100	100	100		100	
7	100	100	100		100	
9	100	100	100		100	
10	100	100	100		100	
11	100	100	100		100	
12	100	100	100		100	
14	100	100	100		100	
17	100	100	100		100	
19	83	100	100		100	
21	83	100	100		100	
24	83	100	100		100	
26	50	100	100		100	

28	33	100	100	100
31	33	67	100	100
33	33	33	83	100

Zile după implantare	Izotip	REGN2810	Radiație izotip	+	Radiatie REGN2810	+
35	33	33	67		100	
38	33	33	50		100	
40	17	17	50		100	
42	17	17	50		100	
44	17	17	50		100	
49	0	17	17		83	
54		17	0		83	
56		17	0		83	
59		17	0		83	
61		17	0		67	
63		17	0		67	

Tumora distala: REGN2810 în combinație cu XRT a promovat în mod semnificativ un efect abscopal (respingerea unei tumori implantate la un loc distal) cu 5 din 6 șoareci fără tumori în comparație cu XRT singur (2/6 distal fără tumoare), doar REGN2810 (1/6 distal fără tumori) și șoareci tratați cu martor izotip (1/6 fără tumori distale) (Figura 10; Tabelul 7).

Tabelul 7: Volumele medii ale tumorii distale la șoarecii cărora li s-a administrat REGN2810 singur sau în combinație cu radiații

Zile post- implantare	Volumul mediu al tumorii (mm ³ ±SEM)				
	Martor izotip	REGN2810	Martor izotip radiație	+	REGN2810 + radiații
1	0	0	0		0

2	0	0	0	0
4	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	11,13±11,13	0	0	0
8	20,01±20,01	0	3,26±3,26	0
9	25,43±25,43	7,00±7,00	9,75±9,75	0
11	31,93±29,32	42,24±26,88	28,81±17,01	12,13±12,13
14	56,20±34,46	59,40±29,41	57,64±29,91	20,93±14,07
16		58,64±29,57	95,78±52,87	14,03±9,79
18		151,71±76,86	115,16±59,43	22,87±16,20
21		207,13±128,83	227,22±105,46	17,01±17,01
23		333,43±220,57	335,13±148,86	9,51±9,51
25		506,55±355,36	503,71±211,49	11,45±11,45
28			968,92±418,57	31,59±31,59
30				57,40±57,40
Volumul mediu al tumorii (mm ³ ±SEM)				
Zile post-implantare	Martor izotip	REGN2810	Martor izotip + radiatie	REGN2810 + radiatii
32				83,94±83,94
35				133,89±133,89
37				224,65±224,65

Exemplul 5: Eficacitatea in vivo a anticorpului anti-PD-1 în combinație cu radioterapie și un antagonist G1TR împotriva tumorilor MC38

- 5 În acest exemplu, efectul blocării PD-1 în combinație cu terapia cu radiații și un antagonist al receptorului factorului de necroză tumorală (G1TR) indus de glucocorticoizi (un anticorp anti-G1TR) a fost examinat împotriva tumorilor mari MC38 stabilizate la șoareci.

5 5×10^5 celule de carcinom de colon MC38 au fost implantate subcutanat în coastele drepte ale
 10 și oarecilor femele C57BL/6 (Jackson Laboratory). Tratamentul a fost inițiat când volumele medii ale
 tumorii au ajuns la aproximativ 150-200 mm³ (categorisite drept "tumori mari"). Șoarecii au fost
 repartizați aleatoriu pentru a primi fie anticorp martor izotip (2A3, sau LTF-2; BioXcell), un anticorp
 anti-PD-1 (RMP1-14; BioXcell), un anticorp anti-GITR (DTA-1; BioXcell), sau combinația atât a
 anticorpului anti-PD-1 cât și a anticorpului anti-GITR la 5 mg/kg, de 2 ori pe săptămână, pentru un
 total de 5 injecții intraperitoneale. La o zi după începerea tratamentului cu anticorpi, șoarecii alocăți
 grupurilor de radioterapie au primit 8 Gy de iradiere la tumorile din partea dreaptă. Radioterapia a fost
 administrată folosind iradiatorul de cercetare biologică RS 2000 (Sursa Rad) și oarecilor aneșteziati
 (ketamină/xilazină) protejați cu dispozitive de iradiere corporală parțială (Raze X de precizie) și folie
 de plumb (Images Scientific Instruments). Creșterea tumorii a fost evaluată de 3 ori pe săptămână
 până în zilele 70-80 când toți șoarecii au fost eutanasiați. Figura 11 prezintă proiectul de studiu al
 experimentului care include dozarea anticorpului anti-PD-1, a anticorpului anti-GITR și a radiației.

15 Tratamentul cu anticorpi anti-PD -1 (RMP1-14) a fost sinergizat cu iradierea locală (XRT) și
 anticorpul anti-GITR în respingerea tumorilor mari MC38 (4 din 6 șoareci fără tumori) în comparație
 cu XRT + anticorp anti- GITR (2/6 fără tumori), șoareci tratați cu XRT+ anticorp anti- PD-1 (2/6
 respins), sau numai cu XRT (0/6 fără tumori). Monoterapia (cu anticorp anti-PD-1, sau anticorp anti-
 20 GITR), sau tratamentul combinatoriu (anticorp anti-PD-1 + anticorp anti-GITR) a avut un efect minim
 asupra creșterii tumorii cu tratament anticorp anti-PD-1, sau cu anticorpi anti-GITR care mediază
 respingerea la 1/5 șoareci și combinația celor doi anticorpi care mediază respingerea la 2/5 șoareci.
 Regresia tumorii a fost sus ținută timp de până la 6,5 săptămâni după începerea tratamentului pentru
 șoarecii tratați cu triplu combo față de 2 săptămâni pentru șoarecii tratați cu XRT+ anticorp anti-GITR
 (Figura 12).

Tabelul 8: Supraviețuirea procentuală a șoarecilor cărora li s-au administrat anticorpi anti-PD-1 în combinație cu radiații și anticorpi anti-GITR

Zile după implantare	Izotip	Anti-PD-1	Anti-GITR	Anti-PD-1 + anti-GITR	Radiație + izotip	Radiație + anti-PD-1	Radiații + anti-GITR	Radiații + anti-PD-1 + anti-GITR
0	100	100	100	100	100	100	100	100
28	100	100	80	100	100	100	100	100
32	80	80	80	80	100	100	100	100
35	60	60	40	60	100	80	83	100
38	20	20	20	60	40	80	50	100
41	0	20	20	60	20	60	50	100
48	0	20	20	60	0	60	50	83
Zile după implantare	Izotip	Anti-PD-1	Anti-GITR	Anti-PD-1 + anti-GITR	Radiație + izotip	Radiație + anti-PD-1	Radiații + anti-GITR	Radiații + anti-PD-1 + anti-GITR
56	0	20	20	40	0	40	33	67

66	0	20	20	40	0	40	17	67
77	0	20	20	40	0	40	17	67

Tabelul 8 și Figura 13 arată supraviețuirea șoarecilor cărora li s-a administrat anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie și anticorp anti-GITR. Mai mult, administrarea de anticorp anti-PD-1 + XRT a condus la regresia tumorii a tumorilor foarte mari (~300 mm³).

Exemplul 6: Eficacitatea in vivo a anticorpului anti-PD-1 în combinație cu radioterapie și un antagonist GITR împotriva tumorilor B16

În acest exemplu, a fost examinat efectul blocării PD-1 în combinație cu terapia cu radiații și un antagonist GITR (anticorp anti-GITR) împotriva tumorilor B16 stabilizate la șoareci.

2,5 × 10⁵ celule de melanom B16F10.9 au fost implantate subcutanat în coastele drepte ale șoarecilor femele C57BL/6 (Jackson Laboratory). Tratamentul a fost inițiat când volumele medii ale tumorii au ajuns la aproximativ 100 mm³. Șoarecii au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie martori izotip (2A3, LTF-2; BioXcell), anticorp anti-PD-1 (RMP1-14, BioXcell), anticorp anti-GITR (DTA-1; BioXcell), fie combinația de atât anticorp anti-PD-1 cât și anticorp anti-GITR la 5 mg/kg, de 2 ori pe săptămână, pentru un total de 5 injecții intraperitoneale. La o zi după începerea tratamentului cu anticorpi, șoarecii alocați grupurilor de radioterapie au primit 8 Gy de iradiere la tumorile din partea dreaptă. Radioterapia a fost administrată folosind iradiatorul de cercetare biologică RS 2000 (Sursa Rad) șoarecilor anesteziați (ketamină/xilazină) protejați cu dispozitive de iradiere corporală parțială (Raze X de precizie) și folie de plumb (Images Scientific Instruments). Creșterea tumorii a fost evaluată de 3 ori pe săptămână până în zilele 70-80 când toți șoarecii au fost eutanasiați.

Este de așteptat ca anticorpul anti-PD-1 în combinație cu anticorpul anti-GITR și terapia cu radiații să promoveze mai mult regresia tumorii și întârzierea creșterii tumorii decât monoterapia sau anticorpul anti-PD-1 în combinație cu terapia cu radiații.

Exemplul 7: Studiu clinic cu anticorpi anti-PD-1 și radioterapie la pacienții cu tumori solide avansate

Acest studiu este un studiu deschis, multicentric, de escaladare a dozei cu doze de escaladare multiple și extindere a brațelor pentru a investiga eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea anticorpilor anti-PD-1 singuri și în combinație cu alte terapii anticancer (inclusiv radioterapie), la pacienții adulți cu tumori solide avansate.

Exemplul de anticorp anti-PD-1 utilizat în acest studiu este REGN2810 (cunoscut și ca H4H7798N așa cum este dezvăluit în US20150203579), un anticorp monoclonal anti-PD-1 complet uman care cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 10; o pereche de secvențe de aminoacizi HCVR/LCVR care cuprinde SECV ID NR: 1/2; și secvențe CDR cu lanț greu și ușor care cuprind SECV ID NR: 3-8.

Obiectivele studiului

Obiectivul principal al studiului este de a caracteriza siguranța, tolerabilitatea, toxicitățile limitatoare de doză (DLTs) ale REGN2810 administrat intravenos (IV) ca monoterapie sau în combinație cu radiații țintite (cu intenția ca aceasta să servească drept imuno-stimulator, mai degrabă decât terapie ablativă a tumorii), ciclofosamidă în doză mică (o terapie demonstrată că inhibă răspunsurile reglatoare ale celulelor T), factor de stimulare a coloniilor de macrofage granulocitare, carboplatină, docetaxel sau o combinație a acestora la pacienții cu afecțiuni maligne avansate.

Obiectivele secundare ale studiului sunt: (1) determinarea unei doze recomandate de fază 2 (RP2D) a REGN2810 ca monoterapie și în combinație cu alte terapii anticancer (radiații țintite, ciclofosamidă în doză mică sau ambele); (2) să descrie activitatea antitumorală preliminară a REGN2810, singur și cu fiecare partener(i) de combinație; (3) pentru a caracteriza PK-ul REGN2810

ca monoterapie și în combinație cu alte terapii anticancer (radiații țintite, ciclofosamidă în doză mică sau ambele); și (4) pentru a evalua imunogenitatea REGN2810.

Motivul pentru proiectarea studiului

Modelul 3 + 3 pentru faza de creștere a dozei a acestui studiu este conceput pentru a permite evaluarea siguranței REGN2810, atât ca monoterapie la diferite niveluri de doză, cât și în combinație cu tratamente de îmbunătățire a sistemului imunitar: ciclofosamidă; radiații limitate, țintite eliberate în 1 din 2 regimuri de dozare; sau radiații combinate și ciclofosamidă.

Odată ce tolerabilitatea REGN2810 a fost stabilită singur și în combinație cu radiații și/sau ciclofosamidă, cohorte de expansiune multiple utilizând diverse combinații sau monoterapie în indicațiile selectate [NSCLC, BC, HNSCC, CCCC, tumori cu MSI (colorectale, endometriale, de prostată sau alte tipuri de tumori), HCC și alte tumori solide avansate] sunt adăugate pentru a confirma în continuare siguranța și a evalua creșterea activității antitumorale. La unele dintre aceste combinații se adaugă factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF), carboplatină și/sau docetaxel.

Tabelul 9 enumeră unele dintre cohortele care utilizează monoterapie REGN2810 și în combinație cu alte modalități de tratament.

Tabelul 9: O listă a unora dintre cohortele de extindere pentru monoterapie și terapii combinate REGN2810

Cohortă	Indicație	Tratament
1	Cancer pulmonar fără celule mici	Doză plată - 200 mg REGN2810 (NSCLC)
2	NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + radioterapie (9 Gy × 3)
3	Carcinom cu celule scuamoase de radioterapie cap și gât (HNSCC)	3 mg/kg REGN2810 + (9 Gy × 3) + ciclofosamidă + GM-CSF
4	Cancer mamar (BC)	3 mg/kg REGN2810 + radioterapie (9 Gy × 3) + ciclofosamidă
5	Tumori solide avansate - Tratament anterior cu un anticorp anti PD-1/PD-L1 CSF	3 mg/kg REGN2810+ radioterapie (9 Gy × 3) + ciclofosamidă + GM- CSF
6	Tumori solide avansate (excluzând NSCLC, HNSCC și BC)	3 mg/kg REGN2810+ radioterapie (9 Gy × 3) + ciclofosamidă + GM- CSF
7	Carcinom cutanat cu celule scuamoase metastatic (M1) (CSCC) (M0) care nu este rezecabil	3 mg/kg REGN2810
8	CSCC avansat local și/sau regional	3 mg/kg REGN2810
9	Cancer colorectal metastatic cu instabilitate a microsateliților (MSI)	3 mg/kg REGN2810
10	Cancer endometrial metastatic cu MSI	3 mg/kg REGN2810
11	Cancer de prostată castrat recurent cu MSI	3 mg/kg REGN2810
12	Orice altă tumoare solidă avansată cu MSI	3 mg/kg REGN2810
13	Cancer hepatocelular (HCC) avansat sau metastatic	3 mg/kg REGN2810
14	Tumoare solidă avansată refractară la chimioterapia de primă linie	3 mg/kg REGN2810 + carboplatină+ docetaxel (doză mică)

Cohortă	Indicație	Tratament
15	Tumoare solidă avansată refractară la chimioterapia de primă linie	3 mg/kg REGN2810 + docetaxel (doză mică)
16	Cancer colorectal metastatic cu MSI, netratat anterior	3 mg/kg REGN2810
17	NSCLC avansat netratat anterior	3 mg/kg REGN2810 + carboplatină + docetaxel (doză mică)
18	Glioblastom multiform nou diagnosticat (GBM)	REGN2810 (1 sau 3 mg/kg) + radioterapie (6 Gy x 5 zile)
19	GBM recurent	REGN2810 (1 sau 3 mg/kg) + radioterapie (6 Gy x 5 zile)
20	HIV și tumori solide	3 mg/kg REGN2810
21	NSCLC avansat, netratat anterior	3 mg/kg REGN2810 + carboplatin + paclitaxel (doză completă)
22	NSCLC avansat non-squamos, netratat anterior	3 mg/kg REGN2810 + Cisplatină + Pemetrexed
23	NSCLC scuamos avansat, netratat anterior	3 mg/kg REGN2810 + Cisplatină + Gemcitabină
24	Cancer de col uterin, recurent sau metastatic	24 3 mg/kg REGN2810
25	Carcinom bazocelular, refractar la inhibiția căii ariciului	3 mg/kg REGN2810
26	Tumoare solidă avansată	26 3 mg/kg REGN2810

Tratamentul inițial planificat cu REGN2810 este la fiecare 14 zile timp de până la 48 de săptămâni, cu 24 de săptămâni de observație de urmărire. Radiațiile se administrează la o săptămână după prima doză de REGN2810. Ciclofosfamidă în doză mică este administrată la pacienții alocați la ciclofosfamidă cu 1 zi înainte de fiecare dintre primele 4 doze de REGN2810.

Durata studiului

Pacienții primesc până la 48 de săptămâni de tratament, după care există o perioadă de urmărire de 24 de săptămâni. Un pacient primește tratament până la încheierea perioadei de tratament de 48 de săptămâni, sau până la progresia bolii, toxicitatea inacceptabilă, retragerea consimțământului sau îndeplinirea unui alt criteriu de retragere din studiu. După cel puțin 24 de săptămâni de tratament, pacienții cu răspunsuri complete confirmate (RC) pot alege să întrerupă tratamentul și să continue cu toate evaluările relevante ale studiului (de ex., evaluări ale eficacității). După cel puțin 24 de săptămâni de tratament, pacienții cu evaluări ale sarcinii tumorale a bolii stabile (SD), sau răspuns parțial (PR) care au rămas neschimbate pentru 3 evaluări succesive ale tumorii pot alege, de asemenea, să întrerupă tratamentul și să continue cu toate evaluările relevante ale studiului (de ex., evaluări de eficacitate).

Populația de studiu

Populația țintă pentru acest studiu cuprinde pacienți cu afecțiuni maligne avansate care nu sunt candidați pentru terapia standard, care nu doresc să se supună terapiei standard, sau pentru care nu este de așteptat ca nicio terapie disponibilă să transmită beneficii clinice; și pacienții cu afecțiuni maligne care sunt incurabile și nu au răspuns la, sau au prezentat progresie tumorală în ciuda terapiei standard.

Criterii de includere: Un pacient trebuie să îndeplinească următoarele criterii pentru a fi eligibil pentru includerea în studiu: (1) progresia demonstrată a unei tumori solide fără nicio opțiune terapeutică standard de îngrijire alternativă disponibilă; (2) cel puțin 1 leziune pentru evaluarea răspunsului. Pacienții alocați radioterapiei necesită cel puțin o leziune suplimentară care poate fi iradiată în siguranță, economisind leziunile index și i pentru care radiația la dozele limitate, paliative avute în vedere ar fi considerată adecvată din punct de vedere medical; (3) pacienții trebuie să fi recidivat după, sau să fie refractari la terapia de primă linie (și până la 2 linii anterioare de terapie) în cadrul bolii recurente sau metastatice și trebuie să aibă boală pentru care este indicată radioterapia

paliativă; (4) pacienți cu cancer metastatic cu instabilitate microsatelită (MSI) refractar la până la 2 linii anterioare de terapie; (5) Starea de performanță a Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 ; (6) peste 18 ani; (7) funcția hepatică: a. bilirubina totală $\leq 1,5$ x limita superioară a normalului (ULN; dacă metastazele hepatice ≤ 3 x LSN), b. transaminaze ≤ 3 x LSN (sau $\leq 5,0$ x LSN, dacă metastaze hepatice), c. fosfatază alcalină (ALP) $\leq 2,5$ x LSN (sau $5,0$ x LSN, dacă metastaze hepatice); (8) funcția renală: creatinina serică $\leq 1,5$ x LSN; (9) numărul de neutrofile (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, c. număr de trombocite $\geq 75 \times 10^9/L$; (10) capacitatea de a furniza consimțământul informat semnat; și (11) capacitatea și disponibilitatea de a respecta vizitele programate, planurile de tratament, testele de laborator și alte proceduri legate de studiu.

Tratamente de studiu

REGN2810 este furnizat ca lichid în flacoane sterile de unică folosință. Fiecare flacon conține un volum suficient pentru a extrage 10 mL de REGN2810 la o concentrație de 25 mg/mL. REGN2810 se administrează în ambulatoriu sub formă de perfuzie IV de 30 de minute. Doza fiecărui pacient depinde de greutatea corporală individuală. Doza de REGN2810 este ajustată în fiecare ciclu pentru modificări ale greutății corporale $\geq 10\%$. REGN2810 se administrează singur sau în combinație cu radiații și/sau ciclofosamidă. Ciclofosfamida se administrează la 200 mg/m² sau în doză mică (100 mg/m²).

Monoterapie

REGN2810 este administrat în ambulatoriu prin perfuzie IV timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni (adică, zilele 1, 15 $\pm$ 3, 29 $\pm$ 3 și 43 $\pm$ 3 dintr-un ciclu de 56 de zile). Regimurile de monoterapie planificate care urmează să fie atribuite pot include: (i) 1 mg/kg perfuzie IV timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni; (ii) 3 mg/kg perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni; (iii) 10 mg/kg perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni; (iv) 0,3 mg/kg perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni (dacă se determină că MTD este sub 1 mg/kg); și (v) 200 mg perfuzie IV în doză plată timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni.

Terapia combinată

Radioterapia concomitentă, ciclofosamidă, GM-CSF, carboplatină și docetaxel sunt furnizate pe bază de prescripție medicală, iar utilizarea, doza, modificările, reducerea sau întârzierea dozei, precum și orice eventuale reacții adverse care rezultă din utilizarea lor, sunt urmărite împreună cu cele ale REGN2810.

Administrarea concomitentă de REGN2810 și radiații: REGN2810 se administrează prin perfuzie IV timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni în combinație cu tratamentul cu radiații din ziua 8 până în ziua 12. Combinația planificată REGN2810 și regimurile de radioterapie pot include:

1 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni plus Radioterapie 30 Gy (6 Gy $\times$ 5 ori/săptămână; administrată la 1 săptămână după prima doză de REGN2810, de preferință în zile consecutive)

1 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni plus Radioterapie 27 Gy (9 Gy $\times$ 3 ori/săptămână; administrată la 1 săptămână după prima doză de REGN2810, de preferință nu în zile consecutive)

3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni plus Radioterapie 30 Gy (6 Gy $\times$ 5 ori/săptămână; administrată la 1 săptămână după prima doză de REGN2810, de preferință în zile consecutive)

3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni plus Radioterapie 27 Gy (9 Gy $\times$ 3 ori/săptămână; administrată la 1 săptămână după prima doză de REGN2810, de preferință nu în zile consecutive)

Pacienții vor primi fie 30 Gy sub formă de 5 fracții de 6 Gy administrate zilnic începând cu 1 săptămână după prima doză de REGN2810, fie 27 Gy administrați sub formă de 3 fracții de 9 Gy

administrare la două zile, începând cu 1 săptămână după prima doză de REGN2810. Leziunea selectată pentru iradiere ar trebui să fie o leziune care poate fi iradiată în siguranță cu iradiere focală, economisind în același timp leziunile index, și i pentru care radiația la dozele limitate, paliative avute în vedere ar fi considerată adecvată din punct de vedere medical.

5

Administrarea concomitentă de REGN2810 și ciclofosamidă: REGN2810 se administrează prin perfuzie IV timp de 30 de minute la fiecare 14 zile (2 săptămâni) timp de 48 de săptămâni în asociere cu ciclofosamidă în doză mică de 100 mg/m² perfuzie IV la fiecare 14 zile pentru 4 doze. Fiecare dintre cele 4 doze de ciclofosamidă se administrează cu 1 zi înainte de fiecare dintre primele

10

4 doze de REGN2810 (zilele -1, 14,

Regimul planificat de combinație REGN2810 și ciclofosamidă este:

Ciclofosamidă 100 mg/m² sau 200 mg/m² IV la fiecare 14 zile (zile -1, 14, 28 și 42 ale primului ciclu de 56 de zile) pentru un total de 4 doze; la care se adauga

15

3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni (cu condiția cu o doză de monoterapie de 3 mg/kg < MTD; dacă 3 mg/kg > MTD, doza va fi de 1 mg/kg.

20

Administrarea concomitentă de REGN2810, radiații și ciclofosamidă : Regimul planificat de combinație REGN2810, radiații și ciclofosamidă include:

Ciclofosamidă 100 mg/m² (doză mică) IV la fiecare 14 zile (zile -1, 14, 28 și 42 ale primului ciclu de 56 de zile) pentru un total de 4 doze; la care se adauga

25

Radioterapie 27 Gy (9 Gy × 3 ori/săptămână; administrată la 7 sau 8 zile după prima doză de REGN2810, de preferință nu în zile consecutive) SAU radioterapie 30 Gy (6 Gy × 5 ori/săptămână; administrată la 7 sau 8 zile după prima doză). doza de REGN2810, de preferință în zile consecutive; la care se adauga

30

3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni (cu condiția cu doza de monoterapie de 3 mg/kg < MTD; dacă 3 mg/kg > MTD, doza va fi de 1 mg/kg)

35

Administrarea concomitentă de REGN2810, radiații și GM-CSF : Combinația planificată REGN2810, radiații și regimul GM-CSF include:

GM-CSF 250 mcg SC zilnic timp de 7 zile, timp de patru intervale de 7 zile (zile 1 până la 7, 15 până la 21, 29 până la 35 și 43 până la 49 din primul ciclu de 56 de zile); la care se adauga

40

Radioterapie 27 Gy (9 Gy × 3 ori/săptămână; administrată la 1 săptămână după prima doză de REGN2810, de preferință nu în zile consecutive); la care se adauga

45

3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni (cu condiția cu doza de monoterapie de 3 mg/kg < MTD; dacă 3 mg/kg > MTD, doza va fi de 1 mg/kg)

Administrare concomitentă de REGN2810, radiații. GM-CSF și ciclofosamidă: Combinația planificată REGN2810, radiații, GM-CSF și regimul de ciclofosamidă include:

50

GM-CSF 250 mcg SC zilnic timp de 7 zile, timp de patru intervale de 7 zile (zile 1 până la 7, 15 până la 21, 29 până la 35 și 43 până la 49 ale primului ciclu de 56 de zile); la care se adauga Radioterapie 27 Gy (9 Gy × 3 ori/săptămână; administrat la 1 săptămână după prima doză de REGN2810, de preferință nu în zile consecutive); la care se adauga

55

Ciclofosamidă 100 mg/m² sau 200 mg/m² IV la fiecare 14 zile (zile -1, 14, 28 și 42 ale primului ciclu de 56 de zile) pentru un total de 4 doze; la care se adauga

60

3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni (cu condiția cu doza de monoterapie de 3 mg/kg < MTD; dacă 3 mg/kg > MTD, doza va fi de 1 mg/kg)

Administrarea concomitentă de REGN2810 și docetaxel cu sau fără carboplatină :
Secvența sugerată de administrare a medicamentului este docetaxel urmat de carboplatină (dacă este înscris într-o cohortă care conține carboplatină), urmat de REGN2810:

Docetaxel 30 mg/m² IV timp de aproximativ 1 oră în zilele 1, 8, 29 și 36 ale primului ciclu de 56 de zile. Dexametazonă 8 mg IV va fi administrată înainte de prima doză de docetaxel. Pentru tratamentele ulterioare cu docetaxel, doza de premedicație cu dexametazonă poate fi de 8 mg sau 4 mg, la discreția investigatorului

Carboplatină AUC 2 IV timp de aproximativ 30 de minute în zilele 1, 8, 29 și 36 ale primului ciclu de 56 de zile. Dozarea carboplatinei ar trebui să utilizeze formula Calvert de pe eticheta carboplatină. Clearance-ul creatininei trebuie calculat folosind ecuația Cockcroft-Gault.

3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de aproximativ 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 48 de săptămâni

Proceduri și Evaluări

Procedurile de screening care trebuie efectuate includ beta-HCG seric, RMN cerebral și radiografii toracice.

Procedurile de siguranță includ istoricul medical, examenul fizic, semnele vitale, electrocardiograma (ECG), coagularea, testele de siguranță imună (pentru pacienții tratați cu REGN2810), evaluarea simptomelor B și evaluarea stării de performanță, teste clinice de laborator, AEs și medicații concomitente.

Procedurile de eficacitate care trebuie efectuate pentru evaluările tumorii includ scanări CT sau RMN, tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucroză (FDG-PET) și/sau biopsii tumorale. Un CT sau RMN pentru evaluarea tumorii se efectuează la vizita de screening (în decurs de 28 de zile înainte de perfuzie) și în timpul fiecărui ciclu (aproximativ la fiecare 8 săptămâni) în ziua 56±3 și când se suspectează progresia bolii. În plus, pentru pacienții care nu au progresat în studiu, evaluările tumorii sunt efectuate pentru vizitele de urmărire 3, 5 și 7. Odată ce a fost făcută alegerea de a utiliza scanarea CT sau RMN, evaluările ulterioare sunt efectuate folosind aceeași modalitate. Evaluările răspunsului tumoral sunt efectuate conform criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide RECIST versiunea 1.1 (Eisenhauer ș.a 2009, Eur. J. Cancer 45: 228-247). Leziunile măsurabile selectate ca leziuni țintă pentru măsurătorile RECIST sunt incluse și ca leziuni index pentru criteriile de răspuns imun (irRC; Nishino ș.a 2013, Clin. Cancer Res. 19: 3936-3943). Răspunsul RECIST este prioritarizat ca evaluare statistică a ratei de răspuns. Pentru un pacient individual, irRC poate informa decizia cu privire la continuarea tratamentului, la discreția investigatorului, din cauza posibilității de răspunsuri neconvenționale.

Sunt colectate probe de sânge pentru evaluarea PK și a anticorpilor anti-medicament (ADA).

Variabile de studiu

Variabilele primare din studiu sunt incidența DLT și incidența și severitatea TEAEs și constatările anormale de laborator pe parcursul a 48 de săptămâni de tratament.

Variabilele secundare sunt:

Activități antitumorale evaluate folosind criteriile adecvate pentru indicație (descrise în altă parte aici):

✓ Criterii de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST; Eisenhauer ș.a., 2009, Eur. J. Cancer 45: 228-247) criterii măsurate prin CT sau RMN

✓ Alte criterii de evaluare sunt, de asemenea, utilizate pentru anumite tumori în care măsurătorile RECIST nu sunt standard.

✓ Criteriile de răspuns legate de imun (irRC; Nishino ș.a., 2013, Clin. Cancer Res. 19: 3936-3943) aplicat măsurătorilor RECIST. În toate cazurile, RECIST (sau alte criterii specifice tumorii) este instrumentul de guvernare pentru a determina PD, SD, CR sau PR. IrRC este colectat pentru decizii clinice și în scopuri de informare.

Incidența dezvoltării anticorpilor anti-REGN2810

Activitatea antitumorală măsurată prin PFS și supraviețuirea globală

În scopul acestui studiu, pacienții sunt reevaluați pentru răspuns la fiecare 8 săptămâni. Scanările de confirmare sunt, de asemenea, obținute la 4 săptămâni după documentarea inițială a răspunsului obiectiv sau a bolii progresive. Răspunsul și progresia sunt evaluate în acest studiu utilizând criteriile internaționale propuse de ghidul revizuit privind criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) (versiunea 1.1; Eisenhauer ș.a., 2009, Eur. J. Cancer 45: 228-247). Modificările celui mai mare diametru (măsurare unidimensională) al leziunilor tumorale și cel mai scurt diametru în cazul ganglionilor limfatici maligni sunt utilizate în criteriile RECIST.

Selectarea leziunilor

Boală măsurabilă: Leziunile măsurabile sunt definite ca fiind cele care pot fi măsurate cu precizie în cel puțin o dimensiune (cel mai lung diametru care trebuie înregistrat) ca ≥ 20 mm (≥ 2 cm) prin radiografie toracică sau ca ≥ 10 mm (≥ 1 cm) cu CT, RMN, sau șublere prin examen clinic. Toate măsurătorile tumorii trebuie înregistrate în milimetri (sau fracțiuni zecimale de centimetri). Notă: Vezi mai jos pentru evaluarea leziunilor țintă radiate.

Ganglioni limfatici maligni: Pentru a fi considerat mărit patologic și măsurabil, un ganglion limfatic trebuie să aibă ≥ 15 mm ($\geq 1,5$ cm) pe axa scurtă atunci când este evaluat prin scanare CT (grosimea secțiunii de scanare CT recomandată să nu fie mai mare de 5 mm [0,5 cm]). La momentul inițial și în urmărire, doar axa scurtă va fi măsurată și urmărită.

Boală nemăsurabilă: Toate celelalte leziuni (sau locuri de boală), inclusiv leziunile mici (diametrul cel mai lung < 10 mm [< 1 cm]), sau ganglionii limfatici patologici cu axa scurtă ≥ 10 până la < 15 mm [≥ 1 până la $< 1,5$ cm]), sunt considerate boală nemăsurabilă. Leziunile osoase, boala leptomeningeală, ascita, efuziunile pleurale/pericardiale, limfangita cutanată/pulmonita, boala inflamatorie a sânilor și masele abdominale (neurmă de CT sau RMN) sunt considerate nemăsurabile. Notă: Leziunile chistice care îndeplinesc criteriile pentru chisturile simple definite radiografic nu trebuie considerate leziuni maligne (nici măsurabile, nici nemăsurabile), deoarece sunt, prin definiție, chisturi simple. 'Leziunile chistice' considerate a reprezenta metastaze chistice pot fi considerate ca leziuni măsurabile, dacă îndeplinesc definiția de măsurabilitate descrisă mai sus. Cu toate acestea, dacă la același pacient sunt prezente leziuni non-chistice, acestea sunt preferate pentru selecție ca leziuni țintă.

Leziuni țintă: Toate leziunile măsurabile până la maximum 2 leziuni pe organ și 5 leziuni în total, reprezentative pentru toate organele implicate, trebuie identificate ca leziuni țintă și înregistrate și măsurate la momentul inițial. Leziunile țintă sunt selectate pe baza dimensiunii lor (leziunile cu diametrul cel mai lung), sunt reprezentative pentru toate organele implicate, dar în plus le includ pe cele care se pretează la măsurători repetate reproductibile. Se poate întâmpla ca, ocazional, cea mai mare leziune să nu se preteze la măsurarea reproductibilă, împrejurare în care este selectată următoarea leziune mai mare care poate fi măsurată reproductibil. O sumă a diametrelor (cea mai lungă pentru leziunile non-ganglionare, axa scurtă pentru leziunile ganglionare) pentru toate leziunile țintă este calculată și raportată ca suma inițială a diametrelor. Dacă ganglionii limfatici trebuie să fie incluși în sumă, atunci numai axa scurtă este adăugată în sumă. Sumele inițiale ale diametrelor sunt utilizate ca referință pentru a caracteriza în continuare orice regresie obiectivă a tumorii în dimensiunea măsurabilă a bolii.

Leziuni nețintă: Toate celelalte leziuni (sau locuri de boală) inclusiv orice leziuni măsurabile peste cele 5 leziuni țintă sunt identificate ca leziuni nețintă și sunt înregistrate la momentul inițial. Nu sunt necesare măsurători ale acestor leziuni, dar prezența, absența sau, în cazuri rare, progresia neechivocă a fiecăreia este observată pe parcursul urmăririi.

Metode de evaluare a bolii măsurabile

Toate măsurătorile sunt luate și înregistrate în notație metrică folosind o riglă sau șublere. Toate evaluările inițiale sunt efectuate cât mai aproape posibil de începutul tratamentului și niciodată cu mai mult de 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului. Aceeași metodă de evaluare și aceeași tehnică ar trebui utilizate pentru a caracteriza fiecare leziune identificată și raportată la momentul inițial și în timpul urmăririi. Evaluarea bazată pe imagistică este preferată evaluării prin examen clinic, cu excepția cazului în care leziunile urmărite nu pot fi vizualizate, dar pot fi evaluate prin examen clinic.

Leziuni clinice: Leziunile clinice sunt considerate măsurabile numai atunci când sunt superficiale (de ex., noduli cutanați și ganglioni limfatici palpabili) și cu diametrul ≥ 10 mm (≥ 1 cm) după cum sunt evaluate cu șublere (de ex., noduli cutanați). În cazul leziunilor cutanate, se recomandă documentarea prin fotografie color, inclusiv o riglă pentru estimarea dimensiunii leziunii.

Raze x la piept: Leziunile pe radiografie toracică sunt acceptabile ca leziuni măsurabile atunci când sunt clar definite și înconjurare de plămâni aerați. Cu toate acestea, CT este de preferat.

CT convențional și RMN: Acest ghid a definit măsurabilitatea leziunilor la scanarea CT pe baza ipotezei că grosimea secțiunii CT este de 5 mm (0,5 cm) sau mai mică. Dacă scanările CT au o grosime a secțiunii mai mare de 5 mm (0,5 cm), dimensiunea minimă pentru o leziune măsurabilă ar trebui să fie de două ori grosimea secțiunii. RMN-ul este, de asemenea, acceptabil în anumite situații.

PET-CT: Dacă CT efectuată ca parte a unui PET-CT este de calitate diagnostic identică cu un CT de diagnostic (cu IV și contrast oral), atunci porțiunea CT a PET-CT poate fi utilizată pentru măsurători RECIST și poate fi utilizată interschimbabil cu CT convențională pentru măsurarea precisă a leziunilor canceroase în timp.

Ecografie: Ecografia nu este utilă în evaluarea dimensiunii leziunii și nu trebuie utilizată ca metodă de măsurare. Dacă în timpul studiului sunt identificate noi leziuni prin ecografie, se recomandă confirmarea prin CT sau RMN. Dacă există îngrijorări cu privire la expunerea la radiații la CT, RMN-ul poate fi utilizat în loc de CT în cazuri selectate.

Endoscopie, laparoscopie: Utilizarea acestor tehnici pentru evaluarea obiectivă a tumorii nu este recomandată. Cu toate acestea, astfel de tehnici pot fi utile pentru a confirma răspunsul patologic complet atunci când sunt obținute biopsii sau pentru a determina recidiva în studiile în care recurența după răspunsul complet (RC), sau rezecția chirurgicală este un obiectiv final.

Markerii tumorali: Markerii tumorali singuri nu pot fi utilizați pentru a evalua răspunsul. Dacă markerii sunt inițial peste limita superioară a normalului, aceștia trebuie să se normalizeze pentru ca un pacient să fie considerat în răspuns clinic complet.

Citologie. Histologie: Aceste tehnici pot fi utilizate pentru a diferenția între răspunsurile parțiale (PR) și răspunsurile complete (CR) în cazuri rare (de ex., leziuni reziduale în tipuri de tumori, cum ar fi, tumorile cu celule germinale, unde pot rămâne tumori benigne reziduale cunoscute). Confirmarea citologică a originii neoplazice a oricărei efuziuni care apare sau se agravează în timpul tratamentului atunci când tumora măsurabilă a îndeplinit criteriile de răspuns sau boala stabilă este obligatorie pentru a diferenția între răspuns sau boală stabilă (o efuziune poate fi un efect secundar al tratamentului) și boala progresivă.

FDG-PET: În timp ce evaluările răspunsului FDG -PET necesită studii suplimentare, uneori este rezonabil să se încorporeze utilizarea scanării FDG-PET pentru a completa scanarea CT în evaluarea progresiei (în special boala 'nouă' posibilă). Noile leziuni pe baza imagisticii FDG-PET pot fi identificate conform următorului algoritm: a. FDG-PET negativ la momentul inițial, cu un FDG -PET pozitiv la urmărire este un semn de PD bazat pe o nouă leziune. b. Fără FDG-PET la momentul inițial și un FDG-PET pozitiv la urmărire: Dacă FDG -PET pozitiv la urmărire corespunde unui nou loc de boală confirmat prin CT, acesta este PD. Dacă FDG-PET pozitiv la urmărire nu este confirmat ca un nou loc de boală pe CT, sunt necesare scanări CT suplimentare de urmărire pentru a determina dacă există o progresie cu adevărat la locul respectiv (dacă da, data PD va fie data scanării FDG-PET anormale inițiale). Dacă FDG-PET pozitiv la urmărire corespunde unui loc de boală preexistent pe CT care nu progresează pe baza imaginilor anatomice, acesta nu este PD. c. FDG-PET poate fi utilizat pentru a îmbunătăți un răspuns la un CR într-un mod similar cu o biopsie în cazurile în care se crede că o anomalie radiografică reziduală reprezintă fibroză sau cicatrizare. Utilizarea FDG-PET în această circumstanță ar trebui să fie descrisă prospectiv în protocol și susținută de literatura medicală specifică bolii pentru indicație. Cu toate acestea, trebuie recunoscut faptul că ambele abordări pot duce la CR pozitiv fals datorită limitărilor FDG-PET și rezoluția/sensibilitatea biopsiei. Notă: O leziune 'pozitivă' de scanare FDG-PET înseamnă una care este avidă de FDG, cu o absorbție de două ori mai mare decât a țesutului din jur pe imaginea corectată cu atenuare.

Criterii de răspuns pentru evaluarea leziunilor țintă

Răspuns complet (CR): Dispariția tuturor leziunilor țintă. Orice ganglion limfatic patologic (indiferent dacă este țintă sau non-țintă) trebuie să aibă o reducere pe axa scurtă la <10 mm (<1 cm).

Răspuns parțial (PR): O scădere de cel puțin 30% a sumei diametrelor leziunilor țintă, luând ca referință suma diametrelor de bază.

Boala progresivă (BP): Creșterea cu cel puțin 20% a sumei diametrelor leziunilor țintă, luând ca referință cea mai mică sumă din studiu (aceasta include suma inițială dacă aceasta este cea mai mică din studiu). Pe lângă creșterea relativă de 20%, suma trebuie să demonstreze și o creștere absolută de cel puțin 5 mm (0,5 cm). (Notă: apariția uneia sau mai multor leziuni noi este considerată, de asemenea, progresie).

Boală stabilă (SD): Nici o contracție suficientă pentru a se califica pentru PR și nici o creștere suficientă pentru a se califica pentru PD, luând ca referință cele mai mici sume a diametrelor în timpul studiului.

Criterii de răspuns pentru evaluarea leziunilor non-țintă

Răspuns complet (CR): Dispariția tuturor leziunilor nețintă și normalizarea nivelului markerului tumoral. Toți ganglionii limfatici trebuie să aibă dimensiuni nepatologice (<10 mm [<1 cm] axa scurtă). Notă: Dacă markerii tumorali sunt inițial peste limita superioară a normalului, aceștia trebuie să se normalizeze pentru ca un pacient să fie considerat în răspuns clinic complet.

Non-CR/Non-PD: Persistența uneia sau mai multor leziuni nețintă și/sau menținerea nivelului markerului tumoral peste limitele normale.

Boala progresivă (BP): Apariția uneia sau mai multor leziuni noi și/sau progresia neechivocă a leziunilor existente nețintă. În mod normal, progresia neechivocă nu ar trebui să depășească starea leziunii țintă. Trebuie să fie reprezentativ pentru schimbarea generală a stării bolii, nu o singură creștere a leziunii.

Criteriile asociate răspunsului imun

Criteriile de răspuns legate de imunitate diferă de RECIST (Versiunea 1.1) prin faptul că pentru a determina răspunsul este utilizată suma celor mai lungi diametre ale tuturor leziunilor țintă și ale noilor leziuni, dacă există. Prezența unor noi leziuni per se nu determină progresia; se ia în considerare sarcina totală a tumorii.

Evaluarea leziunilor țintă

Răspuns complet (CR): Dispariția tuturor leziunilor țintă. Orice ganglion limfatic patologic (indiferent dacă este țintă sau non-țintă) trebuie să aibă o reducere pe axa scurtă la <10 mm (<1 cm).

Răspuns parțial (PR): O scădere de cel puțin 30% a sumei diametrelor leziunilor țintă, inclusiv leziunile noi, luând ca referință suma diametrelor de bază.

Boala progresivă (BP): Creșterea cu cel puțin 20% a sumei diametrelor leziunilor țintă, inclusiv leziunile noi, luând ca referință cea mai mică sumă din studiu (aceasta include suma inițială dacă aceasta este cea mai mică din studiu). Pe lângă creșterea relativă de 20%, suma trebuie să demonstreze și o creștere absolută de cel puțin 5 mm (0,5 cm).

Boală stabilă (SD): Nici o contracție suficientă pentru a se califica pentru PR și nici o creștere suficientă pentru a se califica pentru PD, luând ca referință cele mai mici sume diametre în timpul studiului și incluzând măsurătorile noilor leziuni.

Evaluarea leziunilor non-țintă

Răspuns complet (CR): Dispariția tuturor leziunilor nețintă și normalizarea nivelului markerului tumoral. Toți ganglionii limfatici trebuie să aibă dimensiuni nepatologice (<10 mm [<1 cm] axa scurtă). Notă: Dacă markerii tumorali sunt inițial peste limita superioară a normalului, aceștia trebuie să se normalizeze pentru ca un pacient să fie considerat în răspuns clinic complet.

Non-CR/Non-PD: Persistența uneia sau mai multor leziuni nețintă și/sau menținerea nivelului markerului tumoral peste limitele normale.

Boala progresivă (BP): Progresia neechivocă a leziunilor existente nețintă. În mod normal, progresia neechivocă nu ar trebui să depășească starea leziunii țintă. Trebuie să fie reprezentativ pentru schimbarea generală a stării bolii, nu o singură creștere a leziunii. Deși doar o progresie clară a leziunilor "nețintă" este excepțională, opinia medicului curant ar trebui să prevaleze în astfel de circumstanțe, iar stadiul progresiei ar trebui confirmat ulterior.

Evaluarea criteriilor generale de răspuns

Cel mai bun răspuns global este cel mai bun răspuns înregistrat de la începutul tratamentului până la progresia/recurența bolii (luând ca referință pentru boala progresivă cele mai mici măsurători înregistrate de la începutul tratamentului). Cel mai bun răspuns al pacientului va depinde de atingerea criteriilor de măsurare și de confirmare. Criterii de evaluare a răspunsului revizuit în tumorile solide (RECIST) Versiunea 1.1 (Eisenhower ș.a., 2009, Eur. J. Cancer 45: 228-247) și criteriile de răspuns imun (irRC; Nishino ș.a., 2013, Clin. Cancer Res. 19: 3936-3943) sunt rezumate în Tabelele 10 și 11 de mai jos.

Tabelul 10: Răspuns conform RECIST revizuit (Versiunea 1.1)

Leziuni țintă	Leziuni nețintă	Leziuni noi	Răspuns general	Cel mai bun răspuns general atunci când este necesară confirmarea
CR	CR	Nu	CR	≥4 săptămâni confirmare
CR	Non-CR/Non-PD	Nu	PR	≥4 săptămâni confirmare
CR	Neevaluat	Nu	PR	≥4 săptămâni confirmare
PR	Non-CR/Non-PD/ neevaluat	Nu	PR	≥4 săptămâni confirmare
SD	Non-CR/Non-PD/ neevaluat	Nu	SD	Documentat cel puțin o dată ≥4 săptămâni de la momentul inițial
PD	Orice	Da sau nu	PD	Fără SD, PR sau CR anterioare
Orice	PD	Da sau nu	PD	Fără SD, PR sau CR anterioare
Orice	Orice	Da	PD	Fără SD, PR sau CR anterioare

CR: răspuns complet; PD: boala progresivă; PR: răspuns parțial; SD: boala stabilă

5

Tabelul 11: Evaluarea criteriilor de răspuns imun

Leziuni țintă	Leziuni nețintă	Leziuni noi	Răspuns general	Cel mai bun răspuns general atunci când este necesară confirmarea
CR	CR	Nu	CR	≥4 săptămâni confirmare
CR	Non-CR/Non-PD	Nu	PR	≥4 săptămâni confirmare
CR	Neevaluat	Nu	PR	≥4 săptămâni confirmare
PR	Non-CR/Non-PD/ neevaluat	Da sau nu	PR	≥4 săptămâni confirmare
SD	Non-CR/Non-PD/ neevaluat	Da sau nu	SD	Documentat cel puțin o dată ≥4 săptămâni de la momentul inițial
PD	Orice	Da sau nu	PD	Fără SD, PR sau CR anterioare

Orice	PD	Da sau nu	PD	Fără SD, PR sau CR anterioare
CR: răspuns complet; PD: boala progresiva; PR: răspuns parțial; SD: boala stabila				

Evaluarea leziunilor țintă radiate

Leziunile țintă radiate sunt evaluate cu o versiune modificată a criteriilor internaționale propuse de Comitetul pentru Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumori Solide (RECIST), versiunea 1.1. Definiții suplimentare dincolo de ghidurile RECIST 1.1 specifice acestui protocol sunt încorporate pentru a defini controlul local.

Criteriile de răspuns pentru leziunile radiate sunt următoarele:

Extindere locală (LE): Creșterea cu cel puțin 20% a LD a leziunii țintă, luând ca referință cea mai mică LD înregistrată de la începutul tratamentului. În mod ideal, această determinare se va face pe baza evaluării imaginii CT.

Eșec local (LF): Se referă la tumora primară tratată după terapia de protocol și corespunde îndeplinirii ambelor următoarele două criterii: (1) Creșterea dimensiunii tumorii cu 20% așa cum este definită mai sus pentru mărirea locală (LE); (2) Tumoarea măsurabilă cu criteriile care îndeplinește LE ar trebui să fie avidă pe tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu absorbție de o intensitate similară cu cea a pretratamentului stadial PET, SAU tumora măsurabilă ar trebui să fie biopsiată confirmând carcinomul viabil.

Control local (LC): Absența eșecului local.

Cel mai lung diametru (LD) pentru leziunea țintă radiată calculat din scanarea CT de planificare a tratamentului, folosind o fereastră adecvată specifică țesutului, este raportat ca LD de bază. Linia de referință LD este utilizată ca referință prin care se caracterizează tumora obiectivă. Pentru evaluarea ulterioară, ca metodă de evaluare a răspunsului sunt preferate scanările CT de diagnostic efectuate utilizând un algoritm de reconstrucție contiguu de 5 mm utilizând fereastra pulmonară luată ca parte a monitorizării protocolului programat. Când scanările CT nu sunt disponibile, este permisă determinarea RMN sau cu raze X, atâta timp cât leziunea țintă este clar vizibilă.

Rezultate

REGN2810 singur și în combinație este sigur și bine tolerat de către pacienți. Administrarea REGN2810 singur sau în combinație cu alte modalități de tratament inhibă creșterea tumorii și/sau promovează regresia tumorii la pacienții cu tumori solide avansate. Rata generală de răspuns este mai bună pentru terapia combinată cu radiații în comparație cu monoterapie.

60 pacienți cu tumori maligne solide avansate (47% cu patru sau mai multe terapii anterioare) au fost tratați până în prezent. Afecțiunile solide avansate includ cancerul colorectal, cancerul capului și gâtului, cancerul mamar, sarcomul țesuturilor moi, cancerul suprarenal, cancerul anal, cancerul apendicelui, cancerul vezicii urinare, cancerul de col uterin, cancerul endometrial, cancerul esofagian, cancerul hepatic, cancerul pulmonar cu celule non-mici, adenocarcinom pulmonar, cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer de prostată, sarcomatoid renal, cancer al glandei salivare, cancer de piele non-melanom, carcinom cu celule Merkel, carcinom cu celule scuamoase, carcinom bazocelular, cancer de intestin subțire, cancer tiroidian și cancer uterin.

Patruzeci și doi de pacienți (70%) au prezentat unul sau mai multe evenimente adverse (AEs) legate de tratament. Cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului au fost oboseala (28,3%), artralgia (11,7%) și greață (11,7%). Din cei 60 de pacienți evaluați pentru răspunsuri tumorale, au existat 11 (18,3%) răspunsuri obiective (PR/CR), în timp ce 31 de pacienți (51,7%) au prezentat controlul bolii (CR/PR/SD). La cei 36 de pacienți care au primit terapie combinată, inclusiv radioterapie, răspunsul obiectiv a fost observat la 6 pacienți (16,7%) și controlul bolii la 19 pacienți (52,8%). La cei 24 de pacienți care nu au primit radioterapie, răspunsul obiectiv a fost observat la

cinci pacienți (20,8%) și controlul bolii a fost observat la 12 pacienți (50%). Tabelul 12 prezintă un rezumat al respondenților.

Tabelul 12: Rezumatul respondenților

5

ID-ul subiectului	Cohorta de doze	Tipul de cancer	Nr. Liniile anterioare ale terapiei	Cel mai bun răspuns	Cea mai bună reducere %
41	R2810: 1 mg/kg	Colangiocarcinom	5	PR	-41.2
50	R2810: 1 mg/kg	Carcinom cutanat cu celule scuamoase	2	CR	-100.0
43	R2810: 10 mg/kg	Sarcom de țesut moale	5	PR	-49.1
37	R2810: 10 mg/kg	Carcinom bazocelular	1	PR	-36.7
36	R2810: 3 mg/kg + CPA: 200 mg/m2	Sarcom de țesut moale	5	PR	-33.3
47	R2810: 1 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	Carcinom cu celule scuamoase de col uterin	4	PR	-66.7
46	R2810: 1 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	Carcinom cu celule scuamoase anal	3	PR	-57.1
49	R2810: 1 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	Carcinom cu celule scuamoase de col uterin	3	CR	-100.0
48	R2810: 3 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	Carcinom cu celule Merkel	1	PR	-72.5
42	R2810: 3	Adenocarcinom al	2	PR	-46.7
ID-ul subiectului	Cohorta de doze	Tipul de cancer	Nr. Liniile anterioare ale terapiei	Cel mai bun răspuns	Cea mai bună reducere %

	mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	intestinului subțire			
44	R2810: 3 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	Carcinom ovarian	seros	6	PR -52.4

Printre respondenți, timpul median până la răspuns pentru monoterapie a fost de 113 zile (interval 52-226) și pentru pacienții cu radioterapie a fost de 59 de zile (interval 56-113).

5 Exemplul 8: Rapoarte de caz de blocare a PD-1 cu anticorp monoclonal REGN2810 care obține răspunsuri obiective durabile în cancerule de piele metastatice, non-melanom: carcinom bazocelular și carcinom cutanat cu celule scuamoase

Introducere

10

Carcinomul bazocelular (BCC) și carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CSCC) împărtășesc expunerea la lumina UV ca factor de risc dominant și, prin urmare, aceste tumori sunt hipermutate (Chalmers ș.a 2016, AACR Ann. Meeting, Abs 3576). În alte afecțiuni maligne, sarcina mare de mutații a fost asociată cu beneficiul clinic al terapiei cu anticorpi direcționați împotriva punctului de control imunitar PD-1. [Le ș.a 2015, New Engl. J. Med. May 30 (Epub ahead of print)]. Tumorile foarte mutante sunt mai susceptibile de a exprima neoantigene tumorale imunogene care atrag celulele T efectoare care pot fi eliberate prin blocarea punctului de control imunitar PD-1 (Mandal și Chan 2016, Cancer Discov. 6: 1-12). Acest exemplu descrie un pacient cu BCC metastatic și un pacient cu CSCC metastatic care au fost tratați cu REGN2810, un anticorp monoclonal anti-PD-1 complet uman într-un studiu de fază 1 în curs (NCT02383212; descris în Exemplul 7 de aici).

20

Raport de caz 1

25

Pacienta a fost o femeie în vârstă de 66 de ani, care a fost diagnosticată cu un BCC în stadiul 1 care apare pe partea stângă a bărbiei, care a fost rezecat prin intervenție chirurgicală Mohs. O recidivă localizată în aceeași locație a fost identificată 2 ani mai târziu, iar o excizie locală largă a evidențiat invazia mandibulei stângi și implicarea unuia din 18 ganglioni limfatici. Pacienta a primit radiații adjuvante și a rămas în remisie timp de 4 ani, când au fost biopsiați nodulii pulmonari în mărire observați la imagistica toracică de supraveghere și au confirmat prezența BCC metastatic. Pacientul a primit ulterior vismodegib inhibitor al căii Hedgehog (HHI) timp de 5 luni. Ea a răspuns inițial, dar a întrerupt tratamentul din cauza bolii progresive.

30

La șase luni după terapia cu vismodegib și la progresia continuă lentă, pacienta s-a înscris în studiul de fază 1 al REGN2810 la o cohortă care a primit 10 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni și a primit prima doză. Două metastaze pulmonare au fost urmărite ca leziuni țintă. Evaluările răspunsului la sfârșitul a 8 săptămâni (creștere de 3%) și 16 săptămâni (scădere de 10%) au demonstrat boala stabilă conform criteriilor RECIST. Evaluarea răspunsului la sfârșitul a 24 de săptămâni a demonstrat o reducere a măsurătorilor tumorii cu 37% (Figura 14A), iar acest lucru a fost confirmat la 32 de săptămâni. Pacientul a tolerat bine tratamentul și continuă tratamentul cu REGN2810 timp de 10+ luni.

40

Raport de caz 2

45

Pacientul a fost un bărbat în vârstă de 52 de ani care a fost diagnosticat cu carcinom cutanat cu celule scuamoase al obrazului stâng. A fost operat Mohs cu margini clare. El a suferit multiple recidive și a suferit cel puțin 9 operații suplimentare Mohs. El a suferit o excizie locală largă peste mandibula stângă 4 ani mai târziu și parotidectomie stângă ulterior în 20 de luni. De asemenea, radioterapie adjuvantă a fost administrată pe obrazul stâng, mandibula stângă, gâtul stâng (cu cetuximab concomitent) și gâtul bilateral (cu carboplatină concomitent). Alte terapii sistemice au fost

capecitabina și cisplatină + docetaxel. La zece ani de la diagnosticul inițial, a fost supus exciziei cu margini clare pentru o recidivă în cicatrice de 2,2 cm a gâtului stâng. Ulterior, CSCC invaziv la corpurile vertebrale C4-C5 a necesitat decompresia emergentă a măduvei spinării cervicale cu corpectomie anterioară C4- C5 și laminectomie posterioară C4-C6. El a dezvoltat, de asemenea, slăbiciune musculară a extremităților inferioare despre care se crede că se datorează implicării perineurale și a necesitat utilizarea unui mers pe jos pentru deambulare.

El a fost înrolat în studiul de fază 1 în prima cohortă, primind 1 mg/kg REGN2810 la fiecare două săptămâni. În câteva săptămâni de la începerea tratamentului, forța la nivelul extremităților inferioare a revenit treptat și nu mai are nevoie de utilizarea mersului. Răspunsul în săptămâna 16 este prezentat în Figura 14B. Răspunsul radiologic complet al leziunii gâtului stâng a fost obținut în săptămâna 40. Pacientul a finalizat cele 48 de săptămâni planificate de tratament de protocol cu REGN2810. El continuă în strânsă urmărire activă cu medicul său oncolog fără dovezi clinice sau radiografice de recidivă a bolii.

Discuție

[0326 inhibitor PD-1 (REGN2810), precum și un răspuns complet durabil în curs de desfășurare la un pacient cu CSCC metastatic. Răspunsurile profunde și susținute ale acestor pacienți pretratați intens la monoterapia anti-PD-1 în acest studiu de fază 1 sunt în concordanță cu ipoteza că sarcina mare de mutații în BCC și CSCC ar declanșa a imunitate celulară antitumorală care ar putea fi declanșată prin blocarea PD-1/Calea punctului de control PD-L1.

Acest exemplu susține un principiu general conform căruia cancerule de piele asociate cu UV dincolo de melanom sunt sensibile la blocarea PD-1. Un model reducționist ar prezice că tumorile asociate UV cu încărcătură mai mare de mutații non-sinonime vor răspunde mai mult la blocarea PD-1 decât cele cu încărcătură mai mică de mutație.

Exemplul 9: Siguranța și eficacitatea anticorpului anti-PD-1 la pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC) nerezecabil local avansat sau metastatic

Stadiul tehnicii

Nu există un standard stabilit de îngrijire pentru CSCC local avansat sau metastatic nerezecabil. Din cauza deteriorării ADN-ului indusă de UV, majoritatea CSCCs sunt hiper-mutate. Prin urmare, aceste tumori pot răspunde la blocarea punctului de control PD-1. Acest exemplu descrie pacienți cu CSCC local avansat sau metastatic care au fost tratați cu REGN2810, un anticorp monoclonal anti-PD-1 complet uman într-un studiu de fază 1 în curs (NCT02383212; descris în Exemplul 7 de aici).

Metode

Cohorte de expansiune (EC) în studiul de fază 1 al REGN2810 au înrolat pacienți cu CSCC metastatic la distanță (EC 7) și CSCC local avansat (EC8) (Tabelul 9). Toți pacienții au primit 3 mg/kg REGN2810 pe cale venoasă la fiecare 2 săptămâni timp de până la 48 de săptămâni. Biopsiile de cercetare au fost efectuate la momentul inițial și în ziua 29 (și la progresie, dacă este posibil). Pentru a determina rata de răspuns globală, măsurătorile tumorii au fost efectuate la fiecare 8 săptămâni conform RECIST 1.1.

Rezultate

25 de pacienți au fost înrolați (10 în EC 7 și 15 în EC 8): vârsta medie, 72,5 ani (interval, 56-88 ani); PS 1 median (interval, 0 - 1); 20 M:5F; numărul mediu de scheme de terapie sistemică anterioare, 1 (interval, 0 - 3). Expunerea mediană la REGN2810 a fost de 6 doze (interval, 1-22). Cele mai frecvente evenimente adverse legate de tratament de orice grad au fost oboseala (16,7%), greața, artralgia și erupția cutanată (8,3% fiecare). Fiecare dintre următoarele evenimente adverse (AEs) asociate de gradul ≥ 3 a apărut o dată:

creșterea AST, creșterea ALT, artralgie și erupție cutanată.

Rata generală de răspuns (uPR + PR + CR) și rata de control al bolii (ORR + SD) au fost de 48% (11/23; 3uPR, 5 PR, 2 CR, 1 uCR) și 70% (16/23, inclusiv 5 SD) , respectiv. Doi pacienți nu sunt

încă evaluabili. PFS median și OS median sunt calculate și doar un pacient a prezentat PD în timpul tratamentului cu REGN2810 după răspunsul inițial. Sunt în curs studii științifice corelative, inclusiv secvențierea ADN-ului tumorii exomului întreg.

5 Concluzie

REGN2810 demonstrează activitate antitumorală robustă la pacienții cu CSCC avansat.

10 Exemplul 10: Studiu clinic cu anticorpi anti-PD-1 combinat cu radioterapie hipofracționată versus îngrijirea standard la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani cu glioblastom nou diagnosticat

Introducere

15 Glioblastomul este o boală mortală cu o supraviețuire medie de aproximativ 16 luni la pacienții nou diagnosticați (nGBM) și de aproximativ 9 luni în situația recurentă (rGBM) (Friedman ș.a, 2009, J. Clin. Oncol.

27: 4733-4740). Standardul actual de îngrijire pentru pacienții cu glioblastom nou diagnosticat este radiația (60 Gy timp de 6 săptămâni) concomitent cu temozolomidă (TMZ) urmată de temozolomidă adjuvant (Stupp ș.a., 2005, N. Engl. J. Med. 352: 987-996), deși analizele subgrupurilor sugerează că adăugarea de temozolomidă nu poate îmbunătăți eficacitatea la persoanele în vârstă (Laperriere ș.a., 2013, Cancer Treat. Apoc. 39: 350-357).

Acest exemplu descrie un studiu de fază 3 pentru a evalua eficacitatea unui anticorp anti-PD-1 în combinație cu radioterapie hipofracționată (hfRT) versus standard de îngrijire (SoC) în ceea ce privește supraviețuirea totală la pacienții ≥ 65 de ani cu nGBM.

25 Exemplul de anticorp anti-PD-1 utilizat în acest studiu este REGN2810 (cunoscut și ca H4H7798N așa cum este dezvoltat în US20150203579), un anticorp monoclonal anti-PD-1 complet uman care cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 10; o pereche de secvențe de aminoacizi HCVR/LCVR care cuprinde SECV ID NR: 1/2; și secvențe CDR cu lanț greu și ușor care cuprind SECV ID NR: 3-8.

Obiectivele studiului

Obiectivul principal al studiului este de a evalua eficacitatea în termeni de supraviețuire totală (OS) a REGN2810 administrat în combinație cu hfRT versus standard de îngrijire pentru pacienții ≥ 65 de ani cu nGBM.

35 Obiectivul secundar al studiului este de a determina o îmbunătățire a supraviețuirii fără progresie (PFS).

40 Celelalte obiective ale studiului sunt: (i) îmbunătățirea ratei de răspuns obiectiv (ORR), durata răspunsului și durata controlului bolii; (ii) evaluare clinică utilizând scala Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO); (iii) siguranță; (iv) îmbunătățirea calității vieții (QoL) și a stării mentale; (v) modificări ale edemului și consumului de steroizi; (vi) concentrația REGN2810 în ser și anticorpi anti-REGN2810; și (vii) să exploreze potențialii biomarkeri farmacodinamici, predictivi sau prognostici.

Proiect de studiu

45 Acesta este un studiu randomizat de fază 3 2:1 al REGN2810, un anticorp complet uman pentru PD-1, combinat cu radioterapie hipofracționată versus îngrijirea standard la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani cu glioblastom nou diagnosticat. Pacienții sunt randomizați la REGN2810 în combinație cu radioterapie hipofracționată față de îngrijirea standard într-un raport de 2:1 cu starea de metilare (metilată vs. Nemetilată vs. nedeterminată) și gradul de rezecție (rezecție parțială vs. totală brută) ca factori de stratificare. Eficacitatea este evaluată prin supraviețuirea totală.

50 Pacienții cu nGBM care sunt candidați pentru radioterapie sunt randomizați într-un raport de 2:1 pentru a primi unul dintre următoarele tratamente:

Terapie experimentală: 3 mg/kg REGN2810 IV (la fiecare 2 săptămâni) plus RT hipofracționat (6 Gy $\times$ 5, numai a doua săptămână). Radioterapia este furnizată în săptămâna 2 a ciclului 1, dar nu și în ciclurile ulterioare.

55 Terapie de comparație: standard de îngrijire TMZ (oral, 75 mg/m², zilnic) în combinație cu RT standard (5 fracțiuni zilnice de radiație/săptămână de 2 Gy) timp de 6 săptămâni, urmată de TMZ adjuvant (oral, 150 mg/m² până la 200 mg/m² 5 zile/28 zile) timp de 6 cicluri. Radioterapia este oferită numai în primul ciclu de 6 săptămâni.

60

Durata studiului

Studiul constă într-o perioadă de screening de 28 de zile, după care pacienții eligibili pot avea până la douăsprezece cicluri de tratament de 56 de zile (8 săptămâni), pentru un total de până la 96 de săptămâni de tratament. În timpul perioadei de screening (ziua -28 până în ziua -1), toți pacienții eligibili trebuie să aibă disponibilă o rezecție tumorală pre-tratament (rezecție parțială sau totală) sau o biopsie pentru confirmarea patologiei centrale și determinarea și confirmarea metilării MGMT.

După ziua 1/linia de bază, pacienții revin la clinică în timpul ciclului 1 în zilele 8±3, 15±3, 29±3, 43±3 și 56±3. Pentru fiecare ciclu următor de 8 săptămâni (ciclurile 2-12), pacienții revin la clinică în zilele 1, 15±3, 29±3, 43±3 și 56±3. Evaluările tumorii (RMN cerebral, evaluări iRANO și NANO, chestionare MMSE și EORTC QLQ-C30/BN20) sunt efectuate în ziua 1/linia de bază și la sfârșitul fiecărui ciclu de tratament. Evaluări ample de siguranță au loc în ziua 1 a fiecărui ciclu; evaluările de rutină ale siguranței vor fi efectuate la fiecare vizită. De asemenea, sunt colectate probe pentru evaluarea biomarkerilor (celulari și moleculari, descriși aici) legați de expunerea la tratamentul REGN2810, activitatea clinică sau boala de bază.

În timpul perioadei de urmărire de 24 de săptămâni, pacienții revin la clinică la 21 până la 42 de zile după ultimul tratament de studiu pentru prima vizită de urmărire. Vizitele de urmărire ulterioare (vizita de urmărire 2 până la vizita de urmărire 7) au loc la fiecare 28 de zile ± 7 zile. Evaluările tumorii (RMN cerebral, evaluări iRANO și NANO, chestionare MMSE și EORTC QLQ-C30/BN20) sunt efectuate la vizita de urmărire 3, vizita de urmărire 5 și vizita de urmărire 7. Evaluările ample de siguranță au loc în timpul vizitei de urmărire, prima vizită de urmărire; evaluările de rutină ale siguranței vor fi efectuate la vizitele de urmărire ulterioare. Sunt colectate probe pentru evaluarea biomarkerilor (celulari și moleculari, descriși aici) legați de expunerea la tratamentul REGN2810, activitatea clinică sau boala de bază.

Populația țintă

Populația țintă cuprinde pacienți ≥65 de ani cu nGBM.

Criterii de includere: Un pacient trebuie să îndeplinească următoarele criterii pentru a fi eligibil pentru includerea în studiu: (1) glioblastom primar nou diagnosticat cu confirmare histologică, ≤5 cm în diametru maxim, care a suferit rezecție chirurgicală parțială sau completă; (2) Starea de performanță a Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2; (3) ≥65 de ani; (4) Funcția hepatică: (a) Bilirubina totală ≤15 × limita superioară a normalului; (b) ALT și AST ≤3 × ULN; (c) Fosfataza alcalină (ALP) ≤25 × ULN; (5) Funcția renală: creatinina serică ≤1,5 × ULN; (6) Funcția măduvei osoase: Hemoglobină ≥9,0 g/dL; Numărul absolut de neutrofile (ANC) ≥1,5 × 10⁹/L; Numărul de trombocite ≥75 × 10⁹/L; (7) Capabil să citească, să înțeleagă și să dorească să semneze ICF; și (8) Capacitatea și disponibilitatea de a respecta vizitele programate, planurile de tratament, testele de laborator și alte proceduri legate de studiu.

Criteriu de excludere: Un pacient care îndeplinește oricare dintre următoarele criterii va fi exclus din studiu: (1) Orice tratament anterior pentru GBM (altul decât intervenția chirurgicală); (2) Au contraindicații cunoscute pentru Gd-MRI; (3) Dovezi în curs de desfășurare sau recente (în decurs de 5 ani) ale unei boli autoimune semnificative care a necesitat tratament cu tratamente imunosupresoare sistemice, ceea ce poate sugera riscul de evenimente adverse imuno-relative (irAEs). Următoarele nu sunt exclusive: vitiligo, astmul din copilărie care s-a rezolvat, hipotiroidismul rezidual care necesită doar substituție hormonală sau psoriazisul care nu necesită tratament sistemic. (4) Tratament sistemic cu corticosteroizi în curs, cu excepția utilizării corticosteroizilor pentru alte indicații (tumorale și nonimunosupresive) până la maxim 10mg/zi de prednison sau echivalent. (5) Tumori primare localizate în trunchiul cerebral, măduva spinării sau orice infecție activă a tumorii cerebrale secundare care necesită tratament, inclusiv infecția cunoscută cu virusul imunodeficienței umane sau infecția activă cu virusul hepatitei B sau C. (6) Antecedente de pneumonie în ultimii 5 ani. (7) Orice tratament investigational sau antitumoral cu 30 de zile înainte de administrarea inițială a REGN2810. (8) Antecedente de reacții alergice documentate sau reacții de hipersensibilitate acută atribuite tratamentului cu terapii cu anticorpi în general sau agenților utilizați în mod specific în studiu. (9) Hipertensiune arterială controlată inadecvat (definită ca tensiune arterială sistolică > 150 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică > 100 mm Hg) (10) Alergie cunoscută la doxiciclină sau tetraciclină. (Precauție datorată prezenței de urme de componente în REGN2810.) (11) Antecedente de criză hipertensivă sau encefalopatie hipertensivă (12) Antecedente în ultimii 5 ani a unei alte malignități invazive decât cea tratată în acest studiu, cu excepția carcinomului bazal sau cu celule scuamoase rezecat/ablat bazal al pielii sau carcinomului colului uterin in situ sau a altor tumori locale considerate vindecate prin tratament local. (13) Probleme psihiatrice acute sau cronice care, conform evaluării investigatorului, fac pacientul ineligibil pentru participare (14) Utilizarea câmpurilor de tratare a tumorilor Novocure (dispozitiv Optune NovoTTF-100A) la screening. Utilizarea planificată sau anticipată a câmpurilor de tratare a tumorilor Novocure în timpul participării la studiu (15)

Tratament anterior cu cașete cu carmustină (16) Activitate sexuală continuă la bărbații care nu doresc să practice contracepția adecvată în timpul studiului.

Tratamente de studiu

5

Pacienții primesc unul dintre următoarele regimuri de tratament:

Terapie investigatională: 3 mg/kg REGN2810 (perfuzie IV administrată timp de 30 de minute la fiecare 2 săptămâni timp de până la 96 de săptămâni) plus hfRT în săptămâna 2 a ciclului 1

10 Comparator: standard de îngrijire TMZ (oral, 75 mg/m², zilnic) în combinație cu RT standard (5 fracțiuni zilnice de radiații/săptămână de 2 Gy) timp de 6 săptămâni, urmat de TMZ adjuvant (oral, 150 mg/m² până la 200 mg/m² 5 zile/28 zile) pentru 6 cicluri. Radioterapia este furnizată numai în primul ciclu.

15 REGN2810 este furnizat ca lichid în flacoane sterile de unică folosință. Fiecare flacon conține un volum suficient pentru a extrage 10 mL de REGN2810 la o concentrație de 25 mg/mL. REGN2810 se administrează sub formă de perfuzie IV de 30 de minute. Doza fiecărui pacient va depinde de greutatea corporală individuală. Doza de REGN2810 trebuie ajustată în fiecare ciclu pentru modificări ale greutății corporale $\geq 10\%$.

20 Terapie cu radiații: Pacienții din brațul de control primesc radioterapie standard (60 Gy timp de 6 săptămâni). Pacienții din grupul de tratament experimental primesc hfRT (6 Gy X 5 fracțiuni zilnice) administrat la 1 săptămână după prima doză de REGN2810.

REGN2810 plus radiații (tratament de investigație): REGN2810 se administrează prin perfuzie IV timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 96 de săptămâni în combinație cu hfRT din ziua 8 până în ziua 12.

25 Combinație planificată REGN2810 și regimul hfRT: 3 mg/kg REGN2810 perfuzie timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 96 de săptămâni plus radioterapie (hfRT la 6 Gy $\times$ 5 fracțiuni zilnice; administrat la 1 săptămână după prima doză de REGN2810, de preferință în zile consecutive).

Specificații pentru radioterapie: Pacienții primesc 30 Gy administrate în 5 fracții de 6 Gy administrate zilnic începând cu o săptămână după prima doză de REGN2810.

30 Braț comparator: standard de îngrijire: TMZ (oral, 75 mg/m², zilnic) în combinație cu RT standard (5 fracțiuni zilnice de radiații/săptămână de 2 Gy) timp de 6 săptămâni, urmată de TMZ oral adjuvant. Doza de TMZ este de 150 mg/m² pentru primele 5 zile ale primului ciclu de adjuvant și este crescută cu 200 mg/m² timp de 5 zile/28 zile începând cu al doilea ciclu dacă nu există toxicități hematologice inacceptabile cu primul ciclu adjuvant.

35 Dacă, în timpul primului ciclu adjuvant, toate toxicitățile non-hematologice observate sunt de grad ≤ 2 (cu excepția alopeciei, greață și vărsături) și trombocitele sunt $\geq 100 \times 10^9/L$ și ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, atunci doza de TMZ trebuie să fie crescută la nivelul de doză 1 (200 mg/m²) și această doză trebuie utilizată ca doză inițială pentru ciclurile ulterioare. Dacă după ciclul 1 TMZ trebuie amânat din cauza toxicității non-hematologice în curs de desfășurare de grad ≥ 2 , atunci nu este posibilă o escaladare. Dacă doza nu a fost crescută la al doilea ciclu, atunci doza nu trebuie crescută în ciclurile ulterioare.

40 Tratamente pentru edemul SNC: Orice pacient care dezvoltă edem intracranian simptomatic în timpul studiului i se menține dozarea REGN2810 și radioterapie până când edemul dispare.

Pentru pacienții care dezvoltă edem intracranian, bevacizumab se administrează IV, după necesități (PRN), într-o doză redusă față de standard (doza recomandată de 5 mg/kg Q2W pentru până la 3 doze, nu mai mult de 10 mg/kg Q2W per doză), dacă nu este contraindicat (de ex., dacă pacientul a fost operat în ultimele 28 de zile).

50 Dacă bevacizumab nu rezolvă edemul intracranian, se pot administra corticosteroizi sistemici, în plus față de sau ca înlocuitor pentru bevacizumab, la cea mai mică doză potrivită pentru gestionarea simptomelor. Pentru pacienții care au intoleranță la bevacizumab, corticosteroizii sunt utilizați într-o doză potrivită pentru gestionarea simptomelor.

Variabile de studiu

55 Obiectivul principal de eficacitate este supraviețuirea globală (OS), care este definită ca intervalul de timp de la data randomizării până la data decesului din orice cauză.

Obiectivul secundar cheie este supraviețuirea fără progresie (PFS), care este definită ca intervalul de timp de la data randomizării până la data primei observații a progresiei bolii sau data decesului (din orice cauză). Progresia bolii este determinată de criteriile iRANO.

Celelalte obiective secundare de eficacitate sunt:

60 Rata de răspuns obiectiv (ORR): definită ca proporția de pacienți cu răspuns complet confirmat (CR) sau răspuns parțial confirmat (PR), definită de criteriile de evaluare a răspunsului la

imunoterapie în neuro-oncologie (iRANO) în raport cu numărul total de pacienți din populația de analiză.

Durata răspunsului: determinată pentru pacienții cu cel mai bun răspuns global de CR sau PR. Durata răspunsului este măsurată din momentul în care criteriile de măsurare sunt îndeplinite pentru prima dată pentru CR/PR (oricare dintre acestea a fost înregistrată prima dată) până la prima dată a bolii recurente sau progresive (radiografie), sau a decesului din orice cauză.

Durata controlului bolii: determinată pentru pacienții cu cel mai bun răspuns global de SD, CR sau PR. Durata controlului bolii se măsoară de la începutul tratamentului până la prima dată a bolii recurente sau progresive (radiografie) sau a decesului din orice cauză.

Calitatea vieții și variabilele de control al simptomelor: Calitatea vieții și variabilele de control ale simptomelor sunt:

Cinci scale funcționale, trei scale de simptome, o măsură globală a stării de sănătate și șase scale cu un singur articol care evaluează simptomele folosind chestionarele EORTC QLQ-C30 în timpul studiului

Patru scale și șapte itemi unici folosind chestionarele EORTC QLQ-BN20 în timpul studiului Evaluare clinică folosind NANO;

Scorul total al MMSE în timpul studiului

Utilizarea corticosteroizilor la momentul inițial, utilizarea cumulată a corticosteroizilor în timpul studiului și durata utilizării fără steroizi sau în doze mici de steroizi în timpul perioadei fără progresie a studiului

Utilizarea bevacizumab PRN la momentul inițial, bevacizumab PRN cumulativ în timpul studiului și durata fără bevacizumab în perioada de studiu fără progresie

Variabile exploratorii biomarker: Alte obiective includ biomarkeri farmacodinamici, prognostici și predictivi legați de răspunsul clinic, mecanismul de acțiune și posibilele efecte adverse asociate cu REGN2810 după tratament. Variabilele biomarkerului includ:

Nivelurile de expresie ale receptorilor punctelor de control imune PD-L1, GITR și LAG3, precum și alți potențiali biomarkeri (*de ex.*, EGFRvIII, Ki67, etc) în probe de tumoră;

Numărul și distribuția TILs în probele tumorale;

Starea mutațională IDH1, instabilitatea microsatelitelui (MSI) și sarcina mutațională în probele tumorale;

Biomarkeri circulanți, inclusiv citokine și factori angiogenici;

Subseturi de celule și niveluri de expresie ale biomarkerilor de interes în PBMCs;

Starea de metilare a promotorului MGMT (utilizat și pentru stratificare)

Alte variabile includ concentrația REGN2810 în ser (variabile farmacocinetice) și dezvoltarea anticorpilor anti-REGN2810.

Proceduri și Evaluări

După o perioadă de screening de până la 28 de zile, pacienții primesc până la douăsprezece cicluri de tratament de 56 de zile pentru un total de până la 96 de săptămâni de tratament, urmate de o perioadă de urmărire de 24 de săptămâni. Sunt efectuate analize de eficacitate, siguranță, PK, ADA și biomarkeri exploratori.

Proceduri de eficacitate

RMN: Se efectuează un RMN pentru evaluarea tumorii la 72 de ore după operație, la vizita de screening (în decurs de 28 de zile înainte de perfuzie), în ziua 56±3 a fiecărui ciclu (aproximativ la fiecare 8 săptămâni) și când se suspectează PD. Pacienților pentru care boala nu a progresat li se efectuează evaluări suplimentare ale tumorii la vizitele de urmărire 3, 5 și 7. Notă: dacă PD a fost confirmată, scanări suplimentare nu vor fi necesare în timpul vizitelor de urmărire. Dacă au fost efectuate RMN-uri pre și postoperatorii înainte de înscrierea în studiu, acele scanări trebuie, de asemenea, prezentate studiului pentru a ajuta la determinarea volumului tumorii și a progresiei tumorii.

Evaluarea răspunsului tumoral se realizează conform iRANO; iar evaluarea clinică neurologică va fi efectuată de NANO. Evaluările conform RANO sunt, de asemenea, efectuate ca o explorare de sprijin; cu toate acestea, determinarea primară a progresiei bolii pentru un pacient individual se face conform iRANO.

Chestionarul Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului pentru Calitatea Vieții (EORTC QLQ-C30) și Chestionarul EORTC Brain Cancer Module (EORTC QLQ-BN20): EORTC QLQ-C30 este un chestionar de 30 de itemi care evaluează calitatea vieții legate de

sănătate (HRQoL) la pacienții cu cancer, cu 15 scale (cu un singur item sau cu mai mulți itemi), fiecare cu scoruri posibile variind de la 0 la 100. Dintre cei 30 itemi, 24 agregate în 9 scale multi-item reprezentând diferite dimensiuni HRQoL: 5 scale de funcționare (fizică, rol, emoțional, cognitiv și social), 3 scale de simptome (oboseală, durere și greață) și 1 măsură globală a stării de sănătate. Restul de 6 scale cu un singur item evaluează simptomele: dispneea, pierderea poftei de mâncare, tulburările de somn, constipația și diareea și impactul financiar perceput al tratamentului bolii. Scorurile ridicate indică o calitate mai bună a stării de sănătate și a scalelor de funcționare și mai slabă pentru scalele de simptome.

EORTC QLQ-BN20 este o evaluare a QoL cu 20 de itemi, specifică neoplasmelor cerebrale și are scopul de a completa EORTC QLQ-C30 atunci când evaluează calitatea vieții legate de sănătate. Chestionarul EORTC QLQ-BN20 evaluează simptomele bolii, efectele secundare ale tratamentului și unele probleme psihosociale specifice de importanță pentru pacienții cu cancer cerebral utilizând 4 scale (evaluând incertitudinea viitoare, tulburarea vizuală, disfuncția motrică și deficitul de comunicare) și 7 itemi unici (evaluarea altor simptome ale bolii [de ex., dureri de cap și convulsii] și efectele toxice ale tratamentului [de ex., căderea părului]). Scorurile posibile variază de la 0 la 100; scorurile ridicate indică o calitate mai slabă a HRQoL.

Evaluarea stării mini-mentale: Examinarea stării mini-mentale (MMSE©) este o măsură cantitativă scurtă a statusului cognitiv la adulți. Poate fi folosită pentru a detecta deficiența cognitivă, pentru a estima severitatea deficienței cognitive la un moment dat în timp și pentru a urmări cursul modificărilor cognitive la un individ de-a lungul timpului. În acest studiu, scorul MMSE face parte din examenul neurologic efectuat în contextul evaluărilor bolii.

MMSE se efectuează în ziua 1/linia de bază, la sfârșitul fiecărui ciclu de tratament și la fiecare 8 săptămâni în timpul perioadei de urmărire. Evaluările MMSE coincid cu programul de evaluare a bolii, dar ele trebuie finalizate înainte de a anunța pacientului rezultatul evaluării radiologice. MMSE poate fi finalizat la începutul următoarei administrări de tratament programate. În timpul perioadei de urmărire a supraviețuirii, MMSE trebuie să fie finalizat în continuare la fiecare a doua vizită de supraviețuire (la fiecare 8 săptămâni) dacă pacientul nu a progresat încă.

Scorul total al MMSE are un interval posibil de la 0 (cel mai rău) la 30 (cel mai bun).

Proceduri de siguranță

La ciclul 1 ziua 1 și în toate zilele de tratament ulterioare, semnele vitale, inclusiv temperatura, tensiunea arterială în repaus, pulsul și respirația, împreună cu greutatea, vor fi colectate înainte de perfuzie și la aproximativ 15 minute după terminarea perfuziei. La începutul fiecărui ciclu se efectuează un examen fizic complet și un ECG cu 12 derivații.

Proceduri exploratorii cu biomarkeri tumorali

Biomarkerii de interes care sunt analizați prin imunohistochimie (IHC) includ, dar nu sunt limitați la, EGFRvIII și biomarkeri ai proliferării celulare (de exemplu, Ki67). Nivelurile de expresie (mARN și/sau proteine) ale PD-L1, GTR și LAG-3, precum și markerii de linie a limfocitelor infiltrate tumorale (CD4, CD8, CD25, FoxP3) sunt analizate în probe de biopsie tumorală pentru a explora efectul potențial al REGN2810.

Probele de țesut tumoral pot fi utilizate pentru extracția ADN-ului și ARN-ului tumorii și pentru analizele ulterioare ale biomarkerilor genetici presupuși relevanți pentru studiul tratamentului și glioblastomului. Se recoltează o probă de sânge pentru izolarea liniei germinale de ADN în ziua 1/linia de bază (predoză), sau la orice vizită de studiu, dacă recoltarea în ziua 1/linia de bază nu este posibilă. Analizele ADN-ului tumoral includ (dar nu se limitează la) starea de metilare a promotorului MGMT, starea mutațională IDH1, instabilitatea microsatelitelui (MSI) și sarcina mutațiilor tumorale (care ambele pot fi predictive pentru răspunsul la REGN2810 și alți agenți imunoterapeutici). Se efectuează analiza variantelor genetice în ADN-ul tumoral (somatic) și ADN-ul germinativ care pot afecta progresia bolii, răspunsul la medicamente și posibilele toxicități. ADN-ul germinativ este, de asemenea, utilizat pentru comparație cu ADN-ul tumoral pentru a explora potențialele variante genetice noi care stau la baza proceselor maligne.

Rezultate

REGN2810 în combinație cu hfRT este sigur și bine tolerat de către pacienții cu nGBM. Administrarea REGN2810 în combinație cu hfRT inhibă creșterea tumorii și/sau promovează regresia tumorii la pacienții cu nGBM în comparație cu terapia standard de îngrijire. Pacienții cu nGBM tratați cu REGN2810 și hfRT prezintă un OS mai lung în comparație cu terapia standard de îngrijire.

Exemplul 11: Studiu clinic al REGN2810 la pacienți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase avansat

Acest exemplu descrie un studiu de fază 2 care a fost efectuat pentru a confirma rezultatele pozitive observate la pacienții cu CSCC avansat într-un studiu de fază 1 (a se vedea Exemplele 7, 8 și 9 de aici)

Obiectivele studiului

Obiectivul principal al acestui studiu este de a estima beneficiul clinic al monoterapiei REGN2810 pentru pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastatic (nodal sau distal) (Grupul 1), sau cu CSCC local avansat nerezecabil (Grupul 2), măsurat prin rata de răspuns totală (ORR).

Obiectivele secundare ale studiului sunt: (i) estimarea ORR; (ii) pentru a estima durata răspunsului, supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS); (iii) pentru a estima rata de răspuns complet (CR); (iv) pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea la REGN2810; (v) pentru a evalua farmacocinetica (PK) a REGN2810; (vi) pentru a evalua imunogenitatea REGN2810; și (vii) să evalueze impactul REGN2810 asupra calității vieții utilizând EORTC QLQ-C30.

Proiect de studiu

Acesta este un studiu multicentric de fază 2, nerandomizat, cu 2 grupuri, de REGN2810 la o doză de 3 mg/kg administrată intravenos (IV) la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții cu CSCC avansat. Studiul are 2 grupe. Grupa 1 este pentru pacienții cu CSCC metastatic. Grupa 2 este pentru pacienții cu CSCC local avansat nerezecabil. Toți pacienții sunt supuși procedurilor de screening pentru a determina eligibilitatea cu 28 de zile înainte de administrarea inițială a REGN2810.

După o perioadă de screening de până la 28 de zile, pacienții primesc până la douăsprezece cicluri de tratament de 56 de zile (8 săptămâni) pentru până la 96 de săptămâni de tratament. Fiecare pacient primește 3 mg/kg REGN2810 IV în zilele 1, 15±3, 29±3 și 43±3 în timpul fiecărui ciclu de tratament. Evaluările tumorii se fac la sfârșitul fiecărui ciclu de tratament. Evaluări extinse de siguranță au loc în ziua 1 a fiecărui ciclu, cu evaluări de rutină a siguranței care urmează să fie efectuate la fiecare vizită de dozare a REGN2810.

Un pacient primește tratament până la încheierea perioadei de tratament de 96 de săptămâni sau până la progresia bolii, toxicitatea inacceptabilă, retragerea consimțământului sau CR confirmată. Pacienții cu RC confirmată după cel puțin 48 de săptămâni de tratament pot alege să întrerupă tratamentul și să continue cu toate evaluările relevante ale studiului (de ex., evaluări ale eficacității).

Durata studiului

Screening (până la 4 săptămâni), până la 96 de săptămâni de tratament și până la 6 luni de urmărire.

Populația studiului

Pacienți cu CSCC metastatic, sau cu CSCC local avansat nerezecabil

Tratament de studiu

REGN2810 3 mg/kg administrat IV timp de 30 de minute la fiecare 14 zile timp de 96 de săptămâni

Variabile de studiu

Obiectivul principal de eficacitate pentru acest studiu este ORR în timpul celor 12 cicluri de tratament. Rata globală de răspuns este evaluată separat pentru pacienții cu CSCC metastatic sau CSCC avansat local nerezecabil: Pentru pacienții din grupul 1, se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1 pentru a determina ORR. • Pentru pacienții din grupul 2, sunt utilizate criterii de răspuns compozite pentru a determina ORR. La pacienții care obțin un CR, biopsiile tumorale sunt utilizate în determinarea finală a răspunsului complet versus parțial (PR).

Măsurile secundare ale rezultatului de eficacitate sunt: durata răspunsului; durata controlului bolii; PFS; OS; rata CR; modificarea scorurilor rezultatelor raportate de pacient pe EORTC QLQ-C30; evenimente adverse (EA); concentrații de REGN2810 în ser; și anticorpi anti-REGN2810.

Proceduri și Evaluări

Imagistica tumorală (tomografie computerizată [CT] sau imagistica prin rezonanță magnetică [RMN]) și fotografie medicală digitală (pentru leziuni vizibile extern) sunt efectuate pentru a măsura

sarcina tumorală și pentru a caracteriza profilul de eficacitate al tratamentelor de studiu folosind criterii de răspuns.

Examenul fizic, testele de laborator, semnele vitale, electrocardiograma (ECG), testul de sarcină pentru femeile aflate la vârsta fertilă și înregistrarea AEs și a medicamentelor concomitente sunt efectuate pentru a asigura siguranță a pacientului și pentru a caracteriza profilurile de siguranță ale tratamentelor studiate.

Alte evaluări includ: Probele de sânge periferic pentru PK; Probe de sânge periferic pentru evaluarea anticorpilor anti-REGN2810; Biopsii tumorale; și Evaluările calității vieții.

Rezultate

Studiul este pe deplin înrolat și rezultatele până în prezent sunt în conformitate cu rezultatele fazei I (descrise aici în Exemplele 7, 8 și 9) la pacienți care prezintă inhibarea creșterii tumorii la administrarea REGN2810. Pacienții cu CSCC metastatic care au fost tratați cu terapii anterioare și nu sunt supuși intervenției chirurgicale prezintă răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă la tratamentul cu anticorp anti-PD-1 REGN2810.

Exemplul 12: Studiu clinic al REGN2810 la pacienți cu carcinom bazocelular avansat

Un studiu de fază 2 a fost efectuat pentru a confirma rezultatele pozitive observate la pacienți cu BCC avansat într-un studiu de fază 1 (vezi Exemplele 7 și 8 de aici).

Obiectivele studiului

Obiectivul principal al studiului este de a estima rata de răspuns globală (ORR) pentru carcinomul bazocelular metastatic (BCC) (Grupul I) sau BCC local avansat nerezecabil (Grupul II), atunci când este tratat cu monoterapie REGN2810 la pacienții care au progresat pe inhibitorul căii Hedgehog (HHI), sau au fost intoleranți la terapia anterioară cu HHI.

Obiectivele secundare atât pentru Grupul I, cât și pentru Grupul II sunt: (i) estimarea ORR în funcție de evaluarea investigatorului; (ii) estimarea duratei răspunsului, supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea totală (OS); (iii) estimarea ratei de răspuns complet (CR); (iv) evaluarea siguranței și tolerabilității REGN2810; (v) evaluarea farmacocineticii (PK) a REGN2810; (vi) evaluarea imunogenității REGN2810; și (vii) evaluarea impactului REGN2810 asupra calității vieții utilizând chestionarul Core 30 al Organizației Europene pentru Cercetare și Tratatamentul Cancerului privind calitatea vieții (EORTC QLQ-C30) și Skindex-16.

Proiect de studiu

Acesta este un studiu multicentric de fază 2, nerandomizat, în 2 grupuri, al REGN2810 la o doză de 350 mg administrată intravenos (IV) la fiecare 3 săptămâni (Q3W) la pacienții cu CBC avansat care au prezentat progresie a bolii sub terapia HHI, sau au fost intoleranți la terapia anterioară cu HHI. Studiul are 2 grupe. Grupa 1 este pentru pacienții cu CBC metastatic. Grupa 2 este pentru pacienții cu CBC local avansat nerezecabil. Toți pacienții sunt supuși procedurilor de screening pentru a determina eligibilitatea cu 28 de zile înainte de administrarea inițială a REGN2810. Nu există randomizare sau control placebo.

După o perioadă de screening de până la 28 de zile, pacienții primesc până la 93 de săptămâni de tratament. Fiecare pacient primește o doză de 350 mg Q3W de REGN2810 IV. Timpul de perfuzie pentru REGN2810 este de aproximativ 30 de minute ($\pm$ 10 minute). Evaluările tumorale se fac la sfârșitul fiecărui ciclu de tratament, 5 cicluri de tratament de 9 săptămâni urmate de 4 cicluri de tratament de 12 săptămâni. Evaluări extinse de siguranță au loc în ziua 1 a fiecărui ciclu, cu evaluări de rutină a siguranței care urmează să fie efectuate la fiecare vizită de dozare a REGN2810.

Un pacient primește tratament până la încheierea perioadei de tratament de 93 de săptămâni sau până la progresia bolii (PD), toxicitate inacceptabilă, retragerea consimțământului, sau CR confirmată. Pacienții cu RC confirmată după cel puțin 48 de săptămâni de tratament pot alege să întrerupă tratamentul și să continue cu toate evaluările relevante ale studiului (de ex., evaluări ale eficacității). Pacienții care întrerup tratamentul din studiu din cauza PD revin la clinică la 30 de zile (interval: 28 de zile până la 42 de zile) după ultimul tratament din studiu pentru a finaliza evaluările de la sfârșitul studiului (EOS). După vizita EOS, pacienții sunt urmăriți pentru starea de supraviețuire până la deces, pierdere de urmărire, sau terminarea studiului.

Durata studiului

După o perioadă de screening de până la 28 de zile, pacienții primesc până la 93 de săptămâni de tratament. După încheierea vizitei de studiu, există o perioadă de urmărire care constă din perioade de 28 de zile. Pacienții sunt urmăriți pentru starea de supraviețuire până la deces, pierdere de urmărire, sau terminarea studiului.

Populația de studiu

Pacienți cu BCC metastatic (Grupul 1), sau local avansat nerezecabil (Grupul 2) care au prezentat progresie a bolii la terapia HHI, sau au fost intoleranți la terapia anterioară cu HHI.

5 **Tratament de studiu**

Tratamentul din studiu a cuprins 350 mg REGN2810 administrat IV timp de 30 de minute ($\pm$ 10 minute) o dată la 3 săptămâni (o dată la 3 săptămâni) timp de până la 93 de săptămâni.

Puncte finale

10 Obiectivul principal de eficacitate pentru acest studiu este ORR. ORR este evaluată separat pentru pacienții cu BCC metastatic (Grupul 1), sau BCC avansat local nerezecabil (Grupul 2):

Pentru pacienții din grupul 1 (BCC metastatic), se utilizează Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1 pentru a determina ORR. Criteriile de răspuns clinic pot fi utilizate pentru pacienții cu leziuni țintă vizibile extern, dacă toate leziunile metastatice nu sunt măsurabile prin RECIST (așa cum poate apărea la pacienții cu metastaze numai osoase).

15 Pentru pacienții din grupul 2 (BCC local avansat nerezecabil), sunt utilizate criteriile clinice pentru a determina ORR. Criteriile de răspuns compozite sunt utilizate pentru pacienții cu leziuni care sunt măsurabile atât prin criteriile de răspuns clinic, cât și prin RECIST 1.1.

20 Obiectivele secundare sunt: (i) Durata răspunsului; (ii) PFS; (iii) OS; (iv) rata CR; (v) Modificarea scorurilor rezultatelor raportate de pacient în EORTC QLQ-C30 și Skindex-16; (vi) Evenimente adverse (AEs); (vii) Concentrații de REGN2810 în ser; și (viii) anticorpi anti-REGN2810.

Proceduri și Evaluări

25 Imagistica tumorală (tomografia computerizată [CT] sau imagistica prin rezonanță magnetică [RMN]) și fotografia medicală digitală (pentru leziuni vizibile extern) sunt efectuate pentru a măsura sarcina tumorală și pentru a caracteriza profilul de eficacitate al tratamentelor de studiu folosind criteriile de răspuns. Examenul fizic, testele de laborator, semnele vitale, electrocardiograma (ECG), testul de sarcină pentru femeile aflate la vârsta fertilă și înregistrarea AEs și a medicamentelor concomitente sunt efectuate pentru a asigura siguranța pacientului și pentru a caracteriza profilurile de siguranță ale tratamentelor studiate. Alte evaluări includ probe de sânge pentru PK, probe de sânge pentru a evalua anticorpii anti-REGN2810, biopsii tumorale, biomarkeri și evaluări ale calității vieții.

Rezultate

35 Este de așteptat ca, în concordanță cu rezultatele fazei 1 (vezi Exemplele 7 și 8 de aici), administrarea REGN2810 să conducă la regresia tumorii la pacienții cu carcinom bazocelular avansat care au prezentat progresia bolii la tratamentul cu un inhibitor al căii Hedgehog (HHI), sau au fost intoleranți la terapia anterioară HHI. Pacienții prezintă răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă după tratamentul cu REGN2810.

LISTA DE SECVENȚE

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Metode de tratare a cancerului de piele prin administrarea unui inhibitor PD-1

<130> 10266WO02

5 <160> 10

<170> FastSEQ pentru Windows Versiunea 4.0

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

10 <213> Secvență artificială

<220>

<223> R2810 HCVR

<400> 1

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
 20          25          30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Gly Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
115

```

15

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

20 <213> Secvență artificială

<220>

<223> R2810 LCVR

<400> 2

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1          5          10          15
Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe
 20          25          30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35          40          45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro
 65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe
 85          90          95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg
100          105

```

25

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

30 <213> Secvență artificială

<220>

<223> R2810 HCDR1

<400> 3

```

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Gly
 1          5

```

35

<210> 4

<211> 8

<212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> R2810 HCDR2
 5 <400> 4
 Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr
 1 5

 <210> 5
 <211> 10
 10
 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> R2810 HCDR3
 15 <400> 5
 Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

 <210> 6
 <211> 6
 20 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> R2810 LCDR1
 <400> 6
 Leu Ser Ile Asn Thr Phe
 25 1 5

 <210> 7
 <211> 3
 <212> PRT
 30 <213> Secvență artificială
 <220>
 <223> R2810 LCDR2
 <400> 7
 Ala Ala Ser
 35 1

 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 40 <220>
 <223> R2810 LCDR3
 <400> 8
 Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe Thr
 1 5

 45 <210> 9
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Secvență artificială
 <220>
 50 <223> R2810 HC
 <400> 9

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
 20      25      30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ser Gly Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
 50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100      105      110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115      120      125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130      135      140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145      150      155      160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165      170      175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180      185      190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195      200      205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210      215      220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225      230      235      240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245      250      255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260      265      270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275      280      285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290      295      300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305      310      315      320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325      330      335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340      345      350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355      360      365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370      375      380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385      390      395      400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405      410      415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420      425      430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435      440

```

<210> 10

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secvență artificială

<220>

<223> R2810 LC

<400> 10

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe
20     25     30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe
85     90     95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg Arg Thr Val Ala Ala
100    105    110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115    120    125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130    135    140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145    150    155    160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165    170    175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180    185    190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195    200    205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2015/112800
- Anonymous: "NCT02760498:A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma", ClinicalTrials.gov archive, 2 May 2016 (2016-05-02), pages 1-3, XP055384616, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02760498/2016_05_02 [retrieved on 2017-06-23]
- KATHLEEN M. MAHONEY ET AL: "The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma", CLINICAL THERAPEUTICS., vol. 37, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 764-782, XP055285031, US ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.02.018
- WO-A1-2015/193352
- N/a: "ESMO 2014: Results of a Phase III Randomised Study of Nivolumab in Patients with Advanced Melanoma After Prior Anti-CTLA4 Therapy", European Society for Medical Oncology, 29 September 2014 (2014-09-29), XP055318378, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2014-Congress/News-Articles/Results-of-a-Phase-III-Randomised-Study-of-Nivolumab-in-Patients-with-Advanced-Melanoma-After-Prior-Anti-CTLA4-Therapy> [retrieved on 2016-11-10]
- Suzanne L Topalian ET AL: "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer", The New England journal of medicine, 28 June 2012 (2012-06-28), pages 2443-2454, XP055098235, United States DOI: 10.1056/NEJMoa1200690 Retrieved from the Internet: URL:<http://search.proquest.com/docview/1022620071>
- MICHAEL R. MIGDEN ET AL: "PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 379, no. 4, 26 July 2018 (2018-07-26), pages 341-351, XP055694330, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1805131

(57) Revendicări:

1. Anticorp, sau un fragment de legare la antigen al acestuia care leagă în mod specific PD-1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau inhibare a creșterii unei tumori, metoda menționată cuprinzând:

(a) selectarea unui pacient cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC); și

(b) administrarea pacientului care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic din anticorpul, sau fragmentul acestuia de legare la antigen care leagă în mod specific PD-1; în care anticorpul anti-PD-1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde trei regiuni de determinare a complementarității lanțului greu (HCDR1, HCDR2 și HCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului greu (HCVR) și trei regiuni determinate a complementarității ale lanțului ușor (LCDR1, LCDR2 și LCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului ușor (LCVR); în care HCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 3; HCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 4; HCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 5; LCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 6; LCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 7; și LCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 8.

2. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda din revendicarea 1, în care CSCC este metastatic, nerezecabil și/sau avansat local.

3. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda din revendicarea 1 sau 2, în care:

pacientul este intolerant la, sau progresează după un tratament anterior cu o terapie anticancer, opțional (a) în care pacientul respectiv a fost tratat cu cel puțin o terapie anticancer anterioară selectată din grupul care constă din chirurgie, radiații, chimioterapie și alt anticorp anti-PD-1 sau (b) în care CSCC menționat este metastatic sau avansat local și în care pacientul menționat nu este susceptibil de intervenție chirurgicală curativă, sau radiații curative.

4. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda din oricare dintre revendicările 1-3, în care respectivul anticorp, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia este administrat ca una sau mai multe doze, în care fiecare doză este administrată la 0,5 până la 4 săptămâni după doza mediat anterioară, opțional (a) în care fiecare doză este administrată la 2 săptămâni după doza imediat anterioară, sau (b) în care fiecare doză este administrată la 3 săptămâni după doza imediat anterioară.

5. Anticorp pentru utilizare în metoda din revendicarea 4, în care:

(a) fiecare doză cuprinde 1, 3 sau 10 mg/kg din greutatea corporală a pacientului, opțional, în care fiecare doză cuprinde 3 mg/kg din greutatea corporală a pacientului; sau

(b) fiecare doză cuprinde 50 - 600 mg de anticorp anti-PD-1, opțional, în care fiecare doză cuprinde 200, 250 sau 350 mg de anticorp anti-PD-1.

6. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda oricăreia dintre revendicările 1-5, în care pacientul este rezistent sau răspunde inadecvat la, sau a recidivat după terapia anterioară.

7. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda din oricare dintre revendicările 1-6, în care administrarea conduce la cel puțin un efect selectat din grupul care constă din inhibarea creșterii tumorii, regresia tumorii, reducerea dimensiunii unei tumori, reducerea numărului de celule tumorale, întârzierea creșterii tumorii, efect abscopal, inhibarea metastazei tumorale, reducerea leziunilor metastatice în timp, reducerea utilizării agenților chimioterapeutici sau citotoxici, reducerea sarcinii tumorale, creșterea supraviețuirii fără progresie, creșterea în supraviețuirea totală, răspunsul complet, răspunsul parțial și boala stabilă.

8. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda oricăreia dintre revendicările 1-7, în care anticorpul anti-PD-1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia este administrat ca monoterapie.

9. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda oricăreia dintre revendicările 1-8, metoda respectivă cuprinzând, suplimentar, administrarea pacientului cu un agent terapeutic, sau cu o terapie suplimentară, în care agentul sau terapia suplimentară este selectată din grupul care constă în intervenție chirurgicală, radiații, un agent chimioterapeutic, un vaccin împotriva cancerului, un inhibitor al ligandului de moarte programată 1 (PD-L1), un inhibitor al genei de activare a limfocitelor 3 (LAG3), un inhibitor citotoxic al proteinei 4 asociate limfocitelor T (CTLA-4) citotoxice, un inhibitor al imunoglobulinei cu celule T și care conține domeniului mucină-3 (TIM3), un inhibitor al atenuatorului de limfocite B și T (BTLA), un imunoreceptor al celulelor T cu inhibitor al domeniilor Ig și ITIM (TIGIT), un inhibitor CD47, un inhibitor de indoleamină-2,3-dioxigenază (IDO), un anticorp bispecific anti-CD3/anti-CD20, un antagonist al factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), un inhibitor al angiopoietinei-2 (Ang2), un inhibitor al factorului de creștere

tere transformator beta (TGF β), un inhibitor CD38, un inhibitor al receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR), factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF), ciclofosfamidă, un anticorp la un antigen specific tumorii, vaccinul Bacillus Calmette-Guerin, o citotoxină, un inhibitor al receptorului interleukinei 6 (IL-6R), un inhibitor al receptorului interleukinei 4 (IL-4R), un inhibitor al IL-10, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, un conjugat anticorp-medicament, un medicament antiinflamator și un supliment alimentar.

10. Anticorp pentru utilizare în metoda conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care anticorpul anti-PD-1 este administrat intravenos, subcutanat sau intraperitoneal.

11. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda oricăreia dintre revendicările 1-10, în care anticorpul anti-PD-1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde un HCVR cu identitate de secvență de cel puțin 90% cu SECV ID NR: 1 și/sau anticorpul anti-PD-1, sau fragmentul de legare la antigen al acestuia cuprinde un LCVR cu identitate de secvență de cel puțin 90% cu SECV ID NR: 2.

12. Anticorp, sau fragment de legare la antigen al acestuia pentru utilizare în metoda oricăreia dintre revendicările 1-11, în care HCVR cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și LCVR cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 2.

13. corp pentru utilizare în metoda oricăreia dintre revendicările 1-11, în care anticorpul anti-PD-1 cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 10.

14. Anticorp care leagă în mod specific PD-1 pentru utilizare într-o metodă de tratare sau inhibare a creșterii unei tumori, metoda menționată cuprinzând:

(a) selectarea unui pacient cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastatic (CSCC), sau CSCC local avansat, în care pacientul nu este candidat pentru intervenții chirurgicale curative, sau radiații curative; și

(b) administrarea pacientului care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutice de anticorp care leagă în mod specific PD-1; în care anticorpul anti-PD-1 cuprinde trei regiuni de determinare a complementarității ale lanțului greu (HCDR1, HCDR2 și HCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului greu (HCVR) și trei regiuni determinate a complementarității ale lanțului ușor (LCDR1, LCDR2 și LCDR3) ale unei regiuni variabile a lanțului ușor (LCVR);

în care HCDR1 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 3; HCDR2 cuprinde secvența de

aminoacizi a SECV ID NR: 4; HCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 5; LCDR1

cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 6; LCDR2 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV

ID NR: 7; și LCDR3 cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 8; și

în care anticorpul este administrat intravenos la fiecare trei săptămâni la o doză de 350 mg.

15. Anticorp pentru utilizare în metoda din revendicarea 14, în care anticorpul anti-PD-1 cuprinde un HCVR care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 1 și un LCVR care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 2.

16. Anticorp pentru utilizare în metoda conform oricăreia dintre revendicările 14 sau 15, în care anticorpul anti-PD-1 cuprinde un lanț greu care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 9 și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi din SECV ID NR: 10.

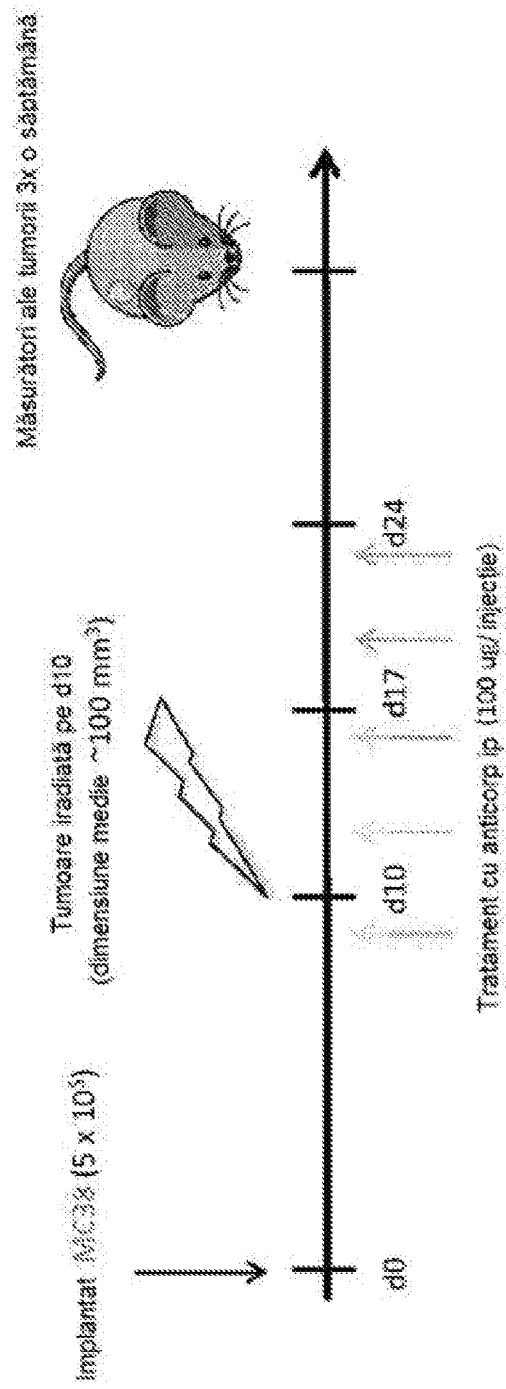


Figura 1

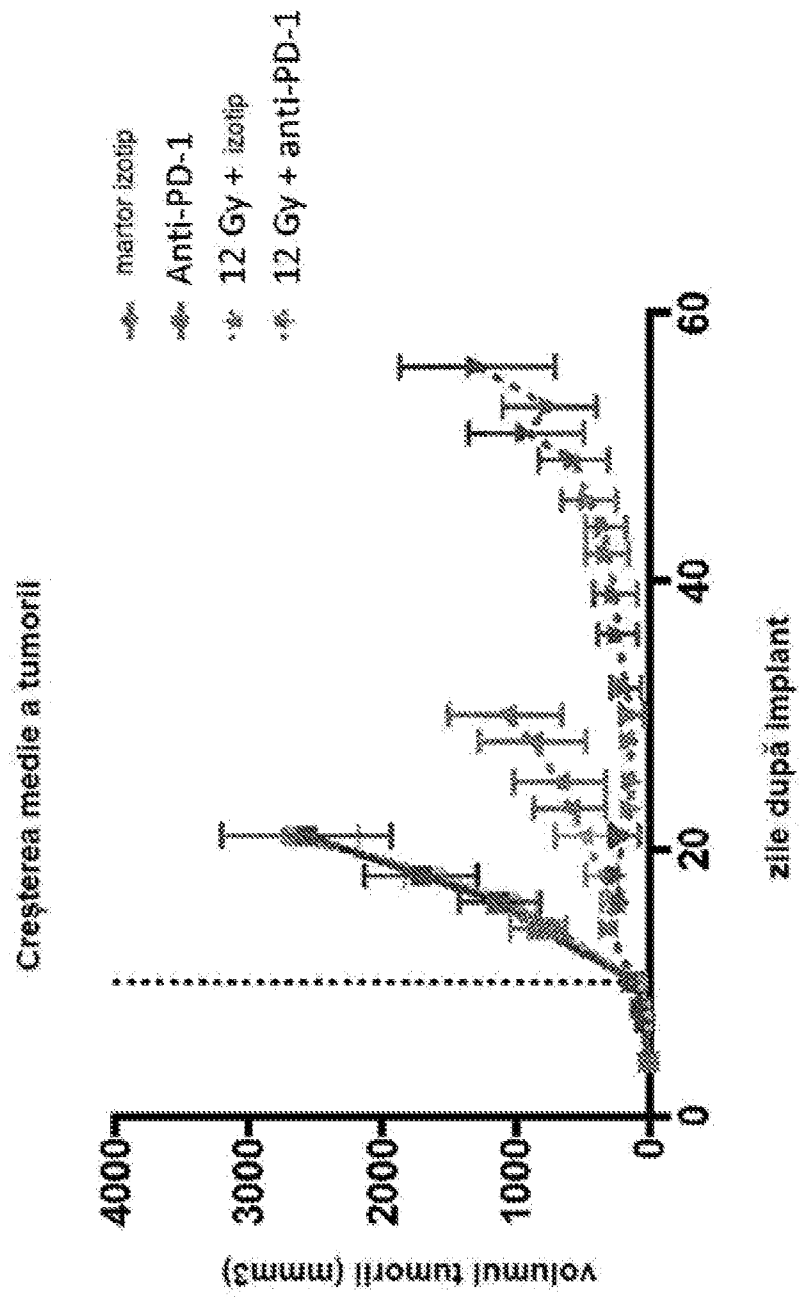


Figura 2

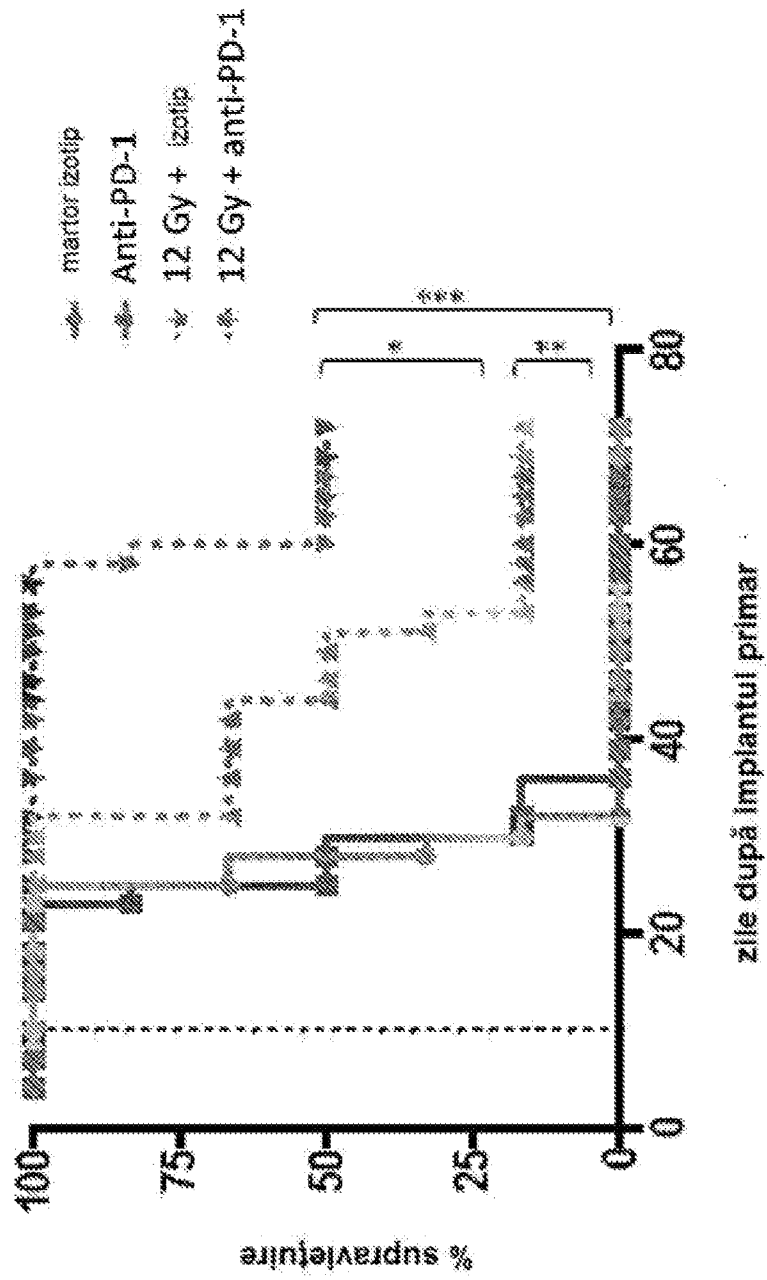


Figura 3

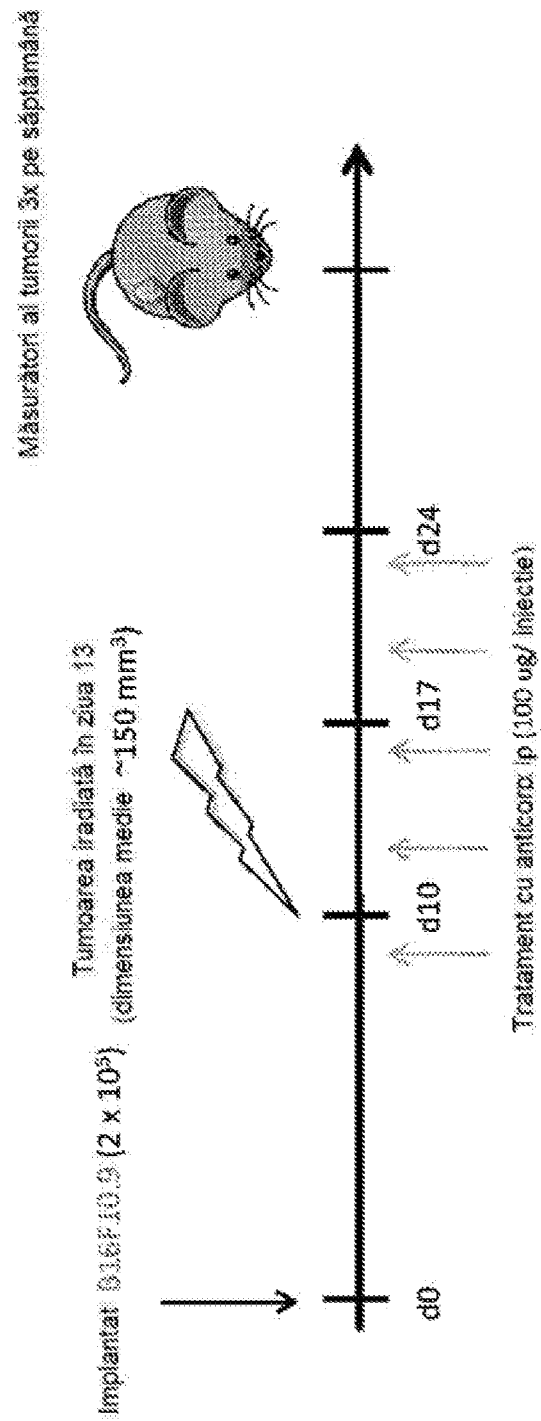


Figura 4

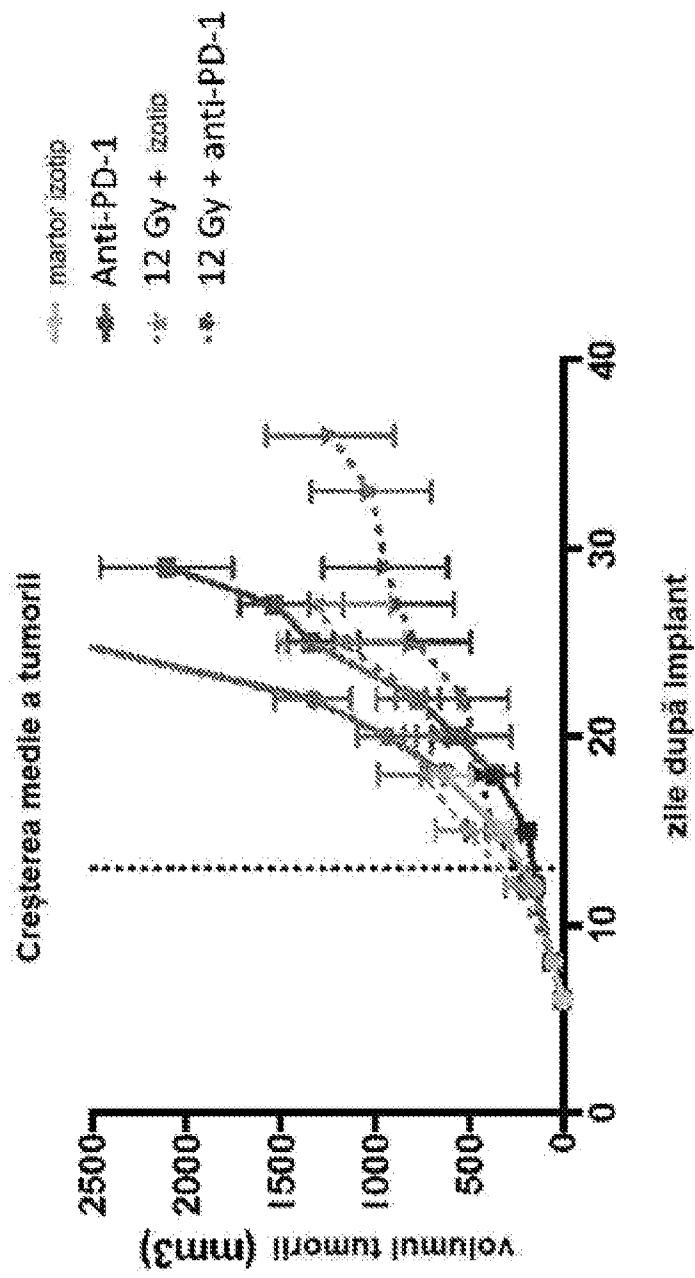


Figura 5

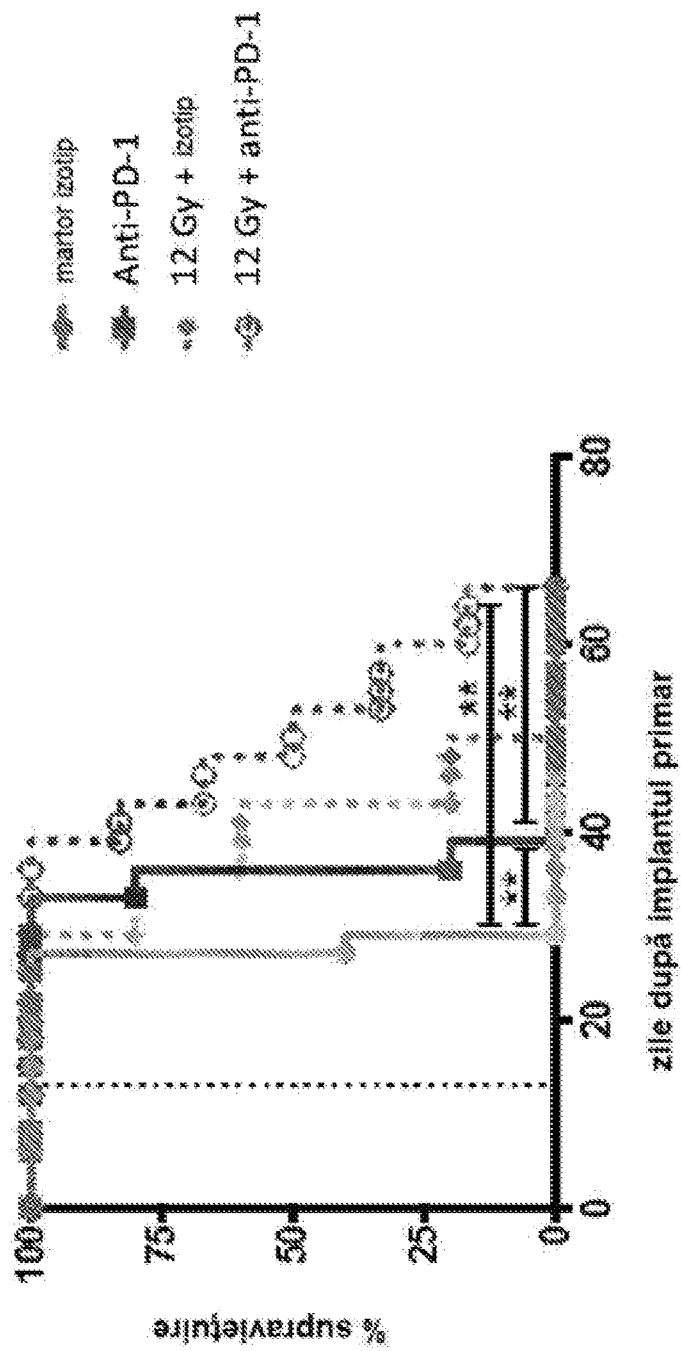


Figura 6

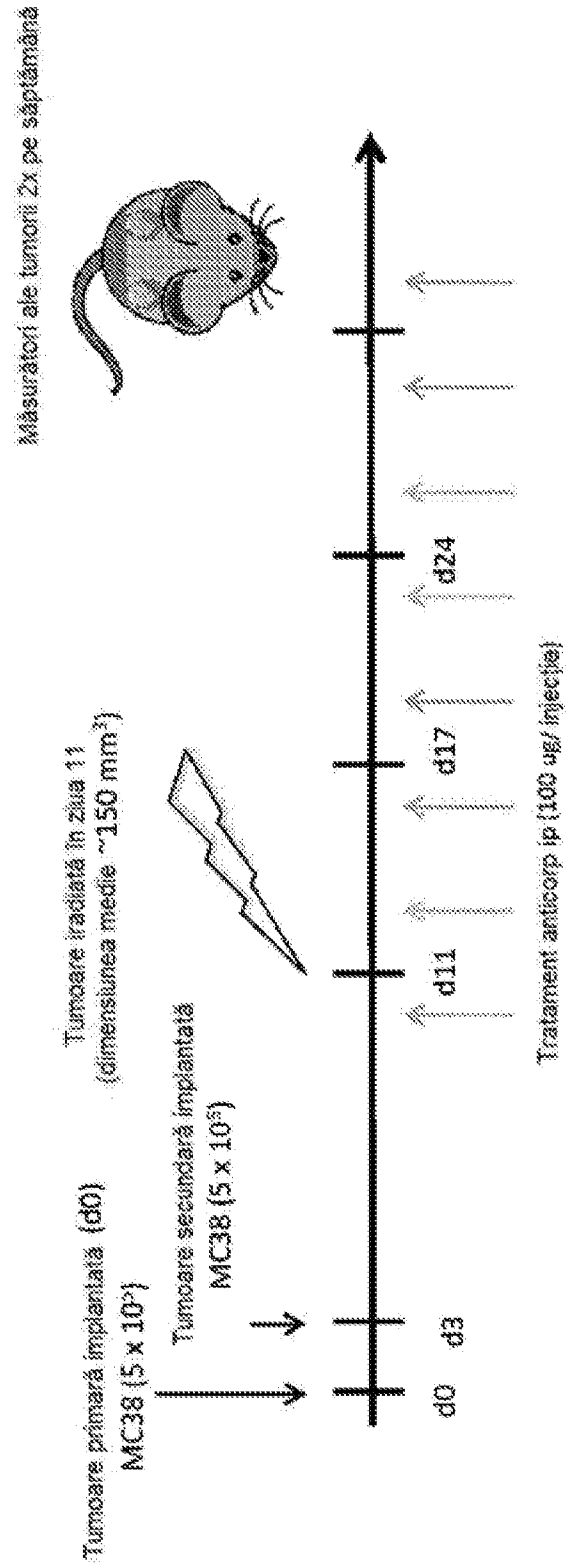


Figura 7

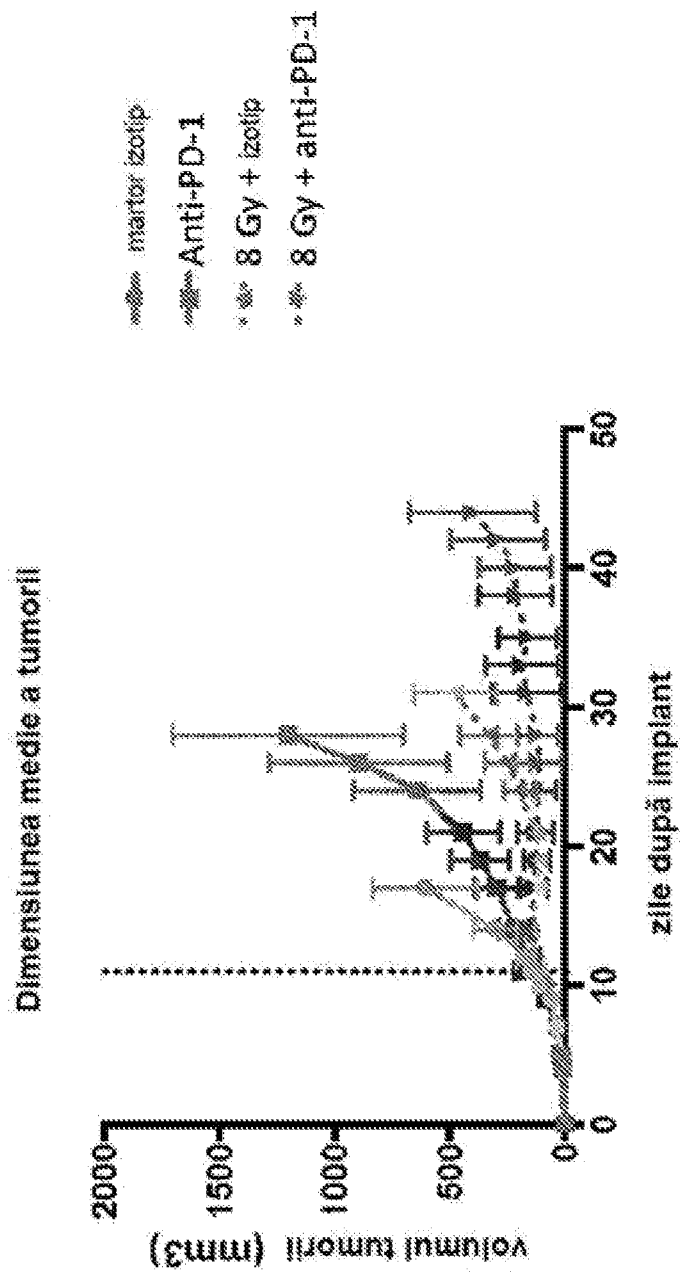


Figura 8

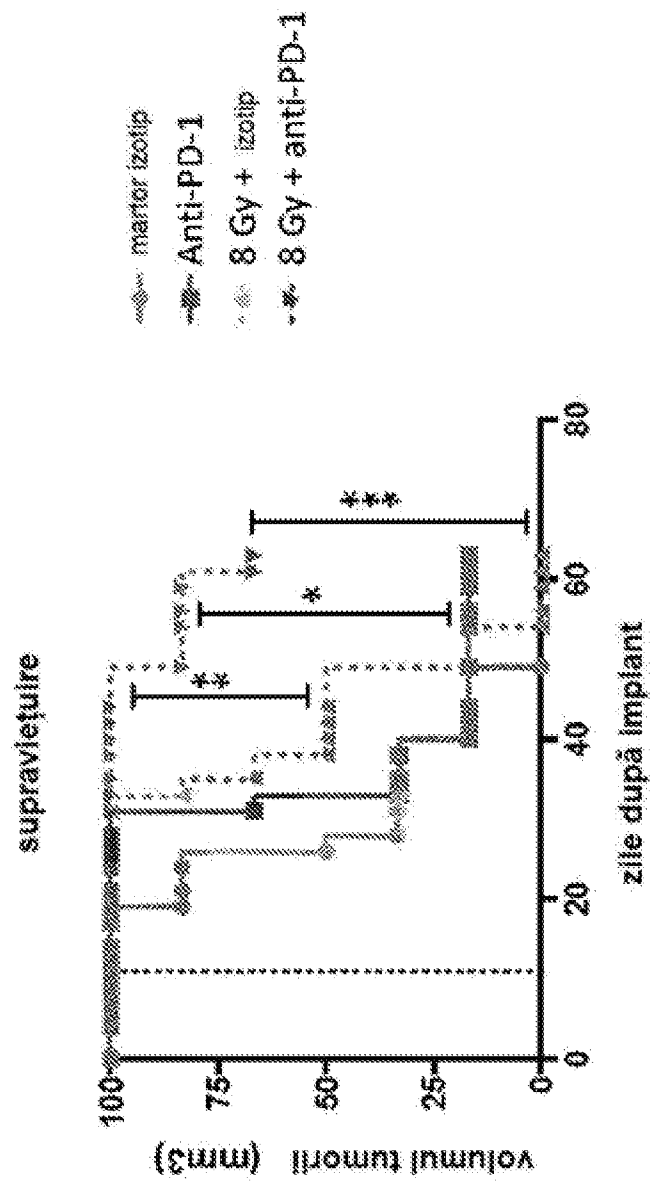


Figura 9

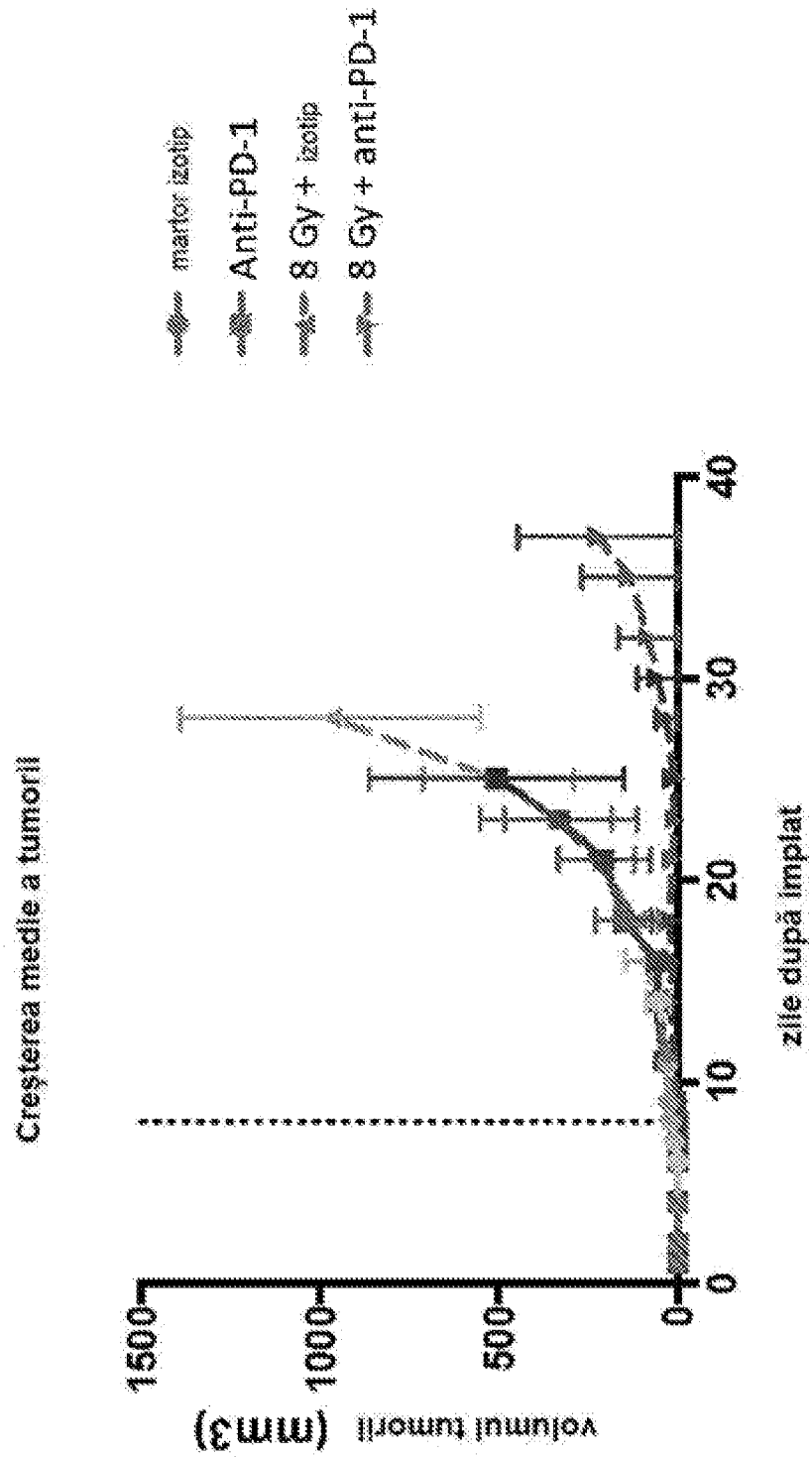


Figura 10

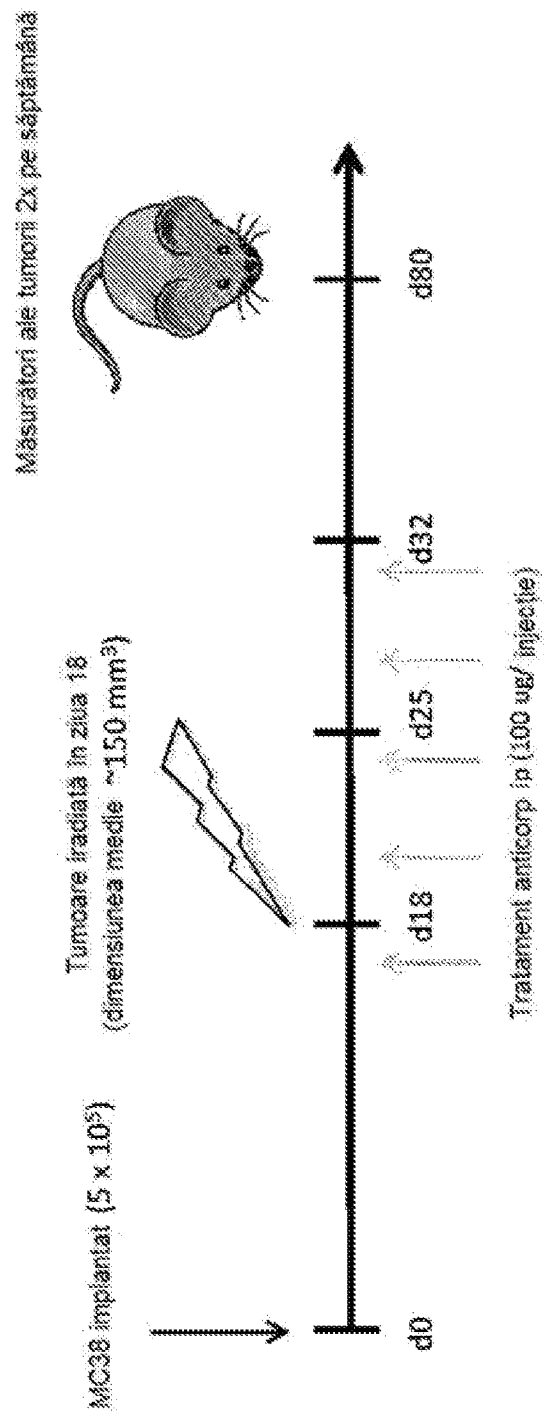


Figura 11

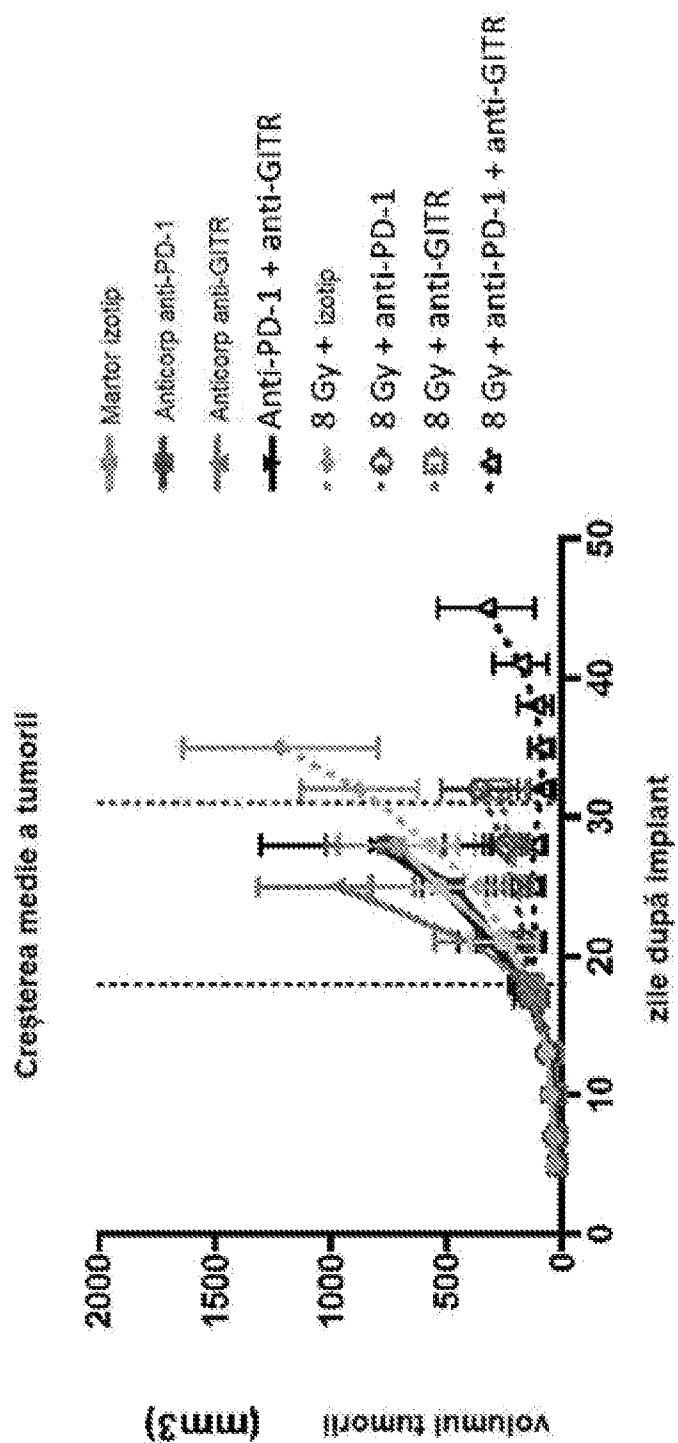


Figura 12

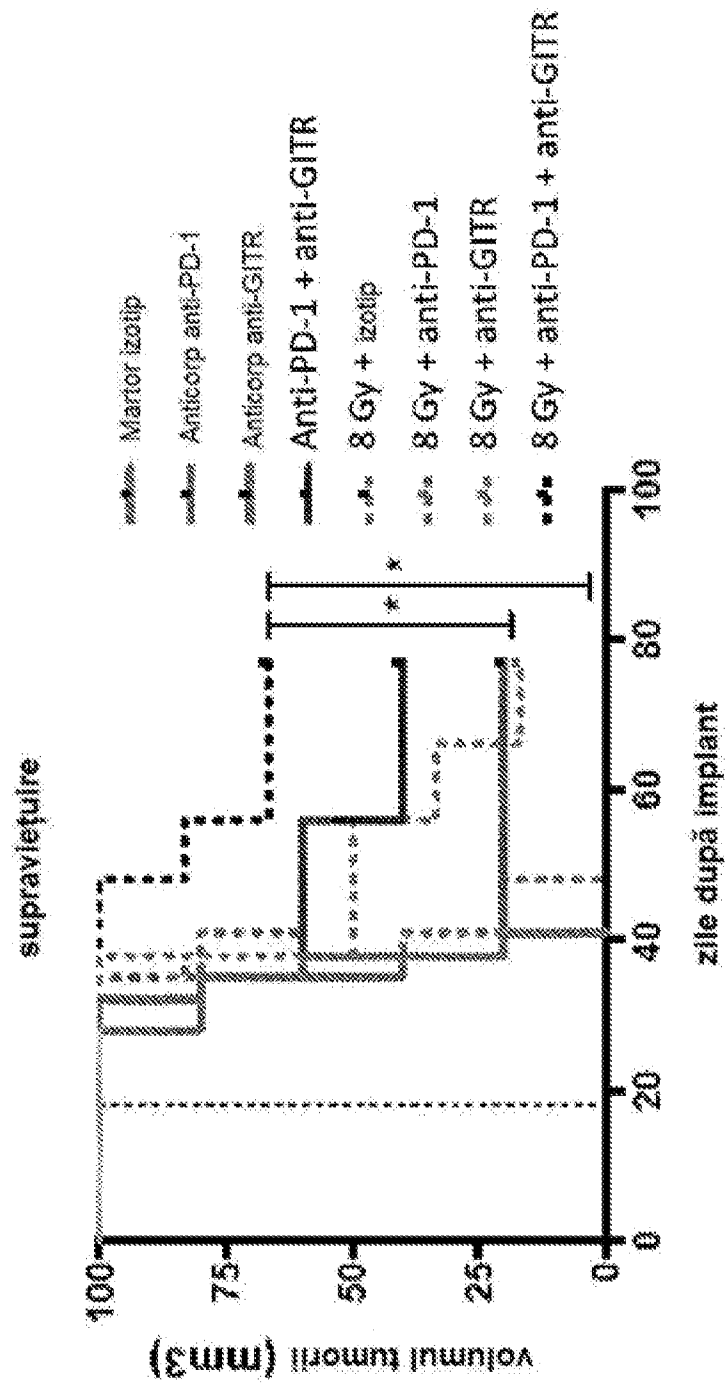


Figura 13

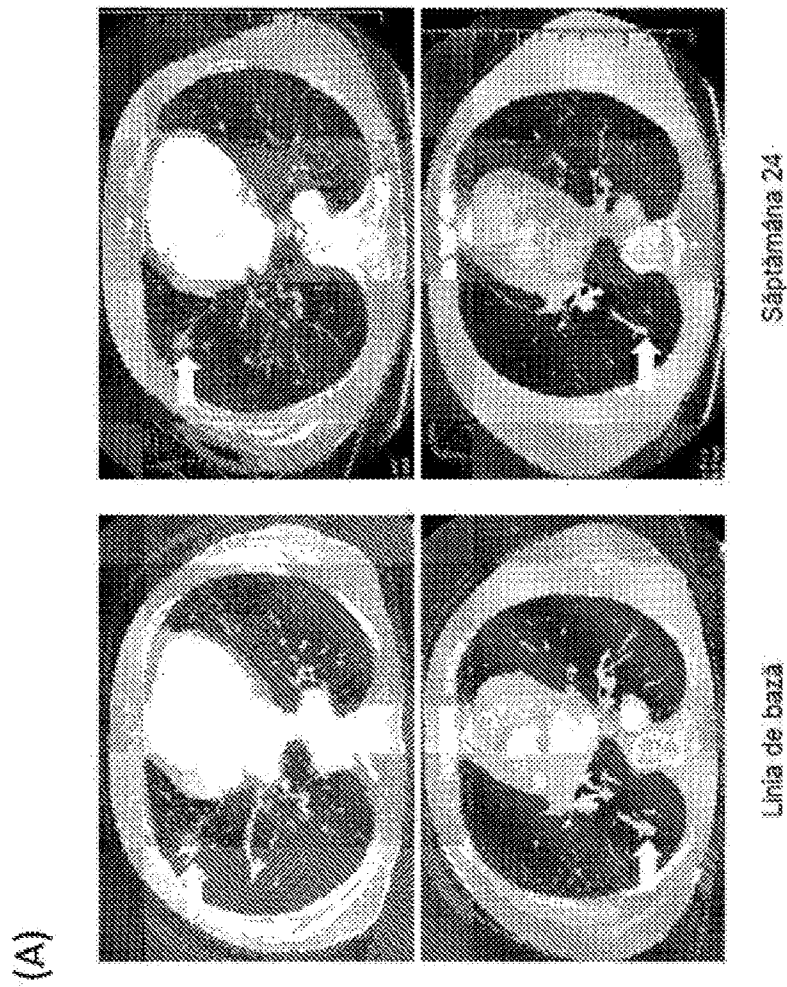
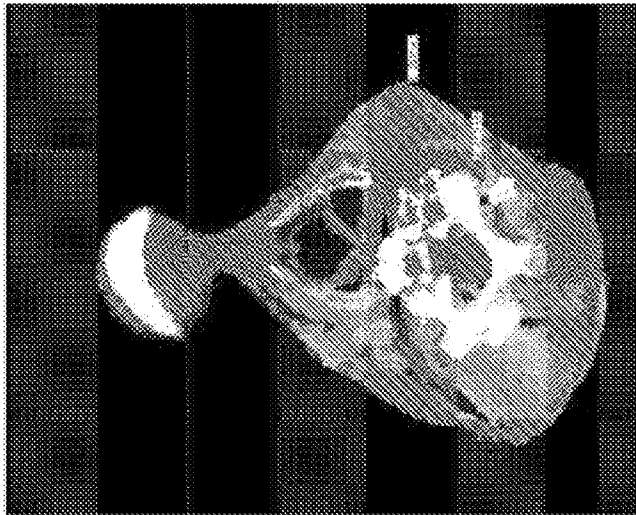
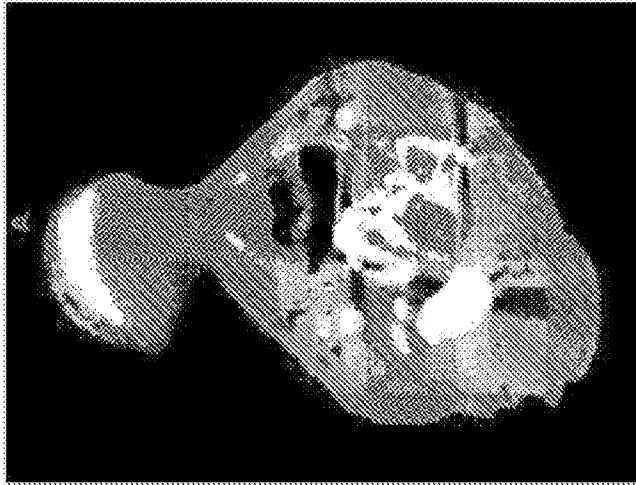


Figura 14A

(B)



Linha de base



Séptimãna 16

Figura 14B