



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

(21) BR 112020007494-2 A2



(22) Data do Depósito: 26/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 03/11/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE FÍGADO

(51) Int. Cl.: A61K 35/763; A61P 35/00; A61K 39/395.

(30) Prioridade Unionista: 27/10/2017 US 62/578,071.

(71) Depositante(es): MERCK SHARP & DOHME CORP.; AMGEN INC..

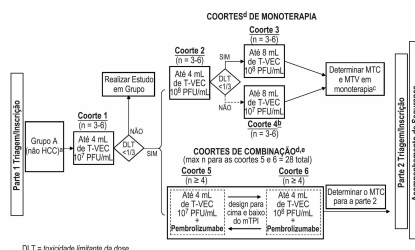
(72) Inventor(es): JENNIFER LORRAINE GANSERT; SWAMINATHAN MURUGAPPAN; MICHAEL KEVIN WOLF.

(86) Pedido PCT: PCT US2018057731 de 26/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO/2019/084418 de 02/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 15/04/2020

(57) Resumo: São fornecidos métodos e composições para o tratamento de cânceres hepáticos primários e/ou cânceres hepáticos secundários usando uma combinação de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:  
**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE FÍGADO"**

PEDIDO RELACIONADO

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos EUA No. 62/578.071, depositado em 27 de outubro de 2017, que é incorporado aqui por referência na sua totalidade.

CAMPO DE INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere ao campo da terapêutica do câncer. Em particular, a presente invenção se refere ao tratamento de câncer hepático primário ou secundário usando uma terapia combinada compreendendo pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e talimogene laherparepvec.

ANTECEDENTES

[003] O câncer primário de fígado é globalmente o sexto câncer mais frequente (6% de todos os cânceres) e a segunda causa principal de morte por câncer (9% de todas as mortes por câncer) (World Cancer Report (2014) Organização Mundial da Saúde. Capítulos 1.1 e 5.6., ISBN 9283204298). Em 2012, o câncer de fígado primário afetou 782.000 pessoas e 810.500 mortes foram causadas por câncer de fígado primário em 2015 (GBD 2015 - Colaboradores em Mortalidade e Causas de Morte, Lancet. 388 (10053): 1459-1544). A taxa de sobrevivência de

cinco anos para câncer de fígado primário é de 18% nos Estados Unidos (Fatos sobre o câncer: fígado e câncer de ducto biliar intra-hepático (URL: [seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html))).

[004] Muitos cânceres encontrados no fígado não são verdadeiros, mas são cânceres secundários do fígado que surgiram de outros locais do corpo que se espalharam para o fígado (ou seja, metástases). Frequentemente, o local de origem é o trato gastrointestinal, uma vez que o fígado está próximo a muitos desses órgãos metabolicamente ativos e ricos em sangue, próximos a vasos sanguíneos e linfonodos (como câncer de pâncreas, câncer de estômago, câncer de cólon e carcinoide, principalmente de o apêndice). O câncer de fígado secundário também pode derivar de câncer metastático da mama, ovário, pulmão, rim e próstata.

[005] Existe uma clara necessidade na técnica de novos métodos e composições para o tratamento de cânceres hepáticos primários e secundários.

#### SUMÁRIO

[006] A presente divulgação é baseada em parte na descoberta de que a terapia combinada compreendendo pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e talimogene laherparepvec é útil no tratamento de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular,

adenocarcinoma da mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[007] A presente divulgação também se baseia em parte na descoberta de que a terapia combinada compreendendo pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e talimogene laherparepvec é útil no tratamento de cânceres, tais como cânceres hepáticos primários e secundários.

[008] Em um aspecto, um método de tratamento de um câncer em um indivíduo, o referido método compreendendo administrar ao referido indivíduo talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno, em que o referido câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em de carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[009] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral, e/ou pembrolizumabe, uma variante do

pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo. Em outras modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes ou após a administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em outras modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[010] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em outras modalidades exemplares, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em ainda outras modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e em que o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec.

[011] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente. Em outras modalidades exemplares, talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

[012] Em certas modalidades exemplares, uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[013] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo, que compreende a administração de talimogene laherparepvec ao indivíduo e administração de pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno ao indivíduo.

[014] Em certas modalidades exemplares, o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário e/ou o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo

melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[015] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral, e/ou pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo. Em outras modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes ou após a administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em outras modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[016] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em outras modalidades exemplares, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em ainda outras modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e em que o pembrolizumabe,

uma variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec.

[017] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente. Em outras modalidades exemplares, talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

[018] Em certas modalidades exemplares, uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[019] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer em um indivíduo que é pouco responsivo à terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método compreende administrar ao referido indivíduo talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o padrão de tratamento anticâncer sistêmico não compreende terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe e em



que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[020] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral e/ou a variante do pembrolizumabe, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

[021] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo que é pouco responsivo à terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método compreendendo administrar ao referido indivíduo talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o padrão de tratamento anticâncer sistêmico não compreende terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

[022] Em certas modalidades exemplares, o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário ou o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma

hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[023] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral e/ou a variante de pembrolizumabe, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

[024] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer em um indivíduo que progrediu durante a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método compreendendo a administração ao referido indivíduo de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno, em que o padrão de cuidados com terapia anticâncer sistêmica não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe e em que o referido câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer

de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[025] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral e/ou pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

[026] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo que progrediu durante a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método compreendendo a administração ao referido indivíduo talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o padrão de terapia anticâncer sistêmica não compreende terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

[027] Em certas modalidades exemplares, o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário ou o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo

melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[028] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral e/ou pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

[029] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer em um indivíduo que é resistente à terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método compreendendo administrar ao referido indivíduo talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou uma ligação ao antígeno fragmento do mesmo, em que o padrão de tratamento com terapia anticâncer sistêmica não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe e em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágicas, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[030] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral e/ou pembrolizumabe, a variante do

pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

[031] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo que é resistente ao tratamento anticâncer sistêmico padrão de atendimento, o referido método compreendendo a administração ao referido indivíduo de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o padrão de tratamento com terapia anticâncer sistêmica não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

[032] Em certas modalidades exemplares, o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário ou o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[033] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral e/ou pembrolizumabe, a variante do

pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

[034] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer em um indivíduo, o referido método compreendendo administrar ao referido indivíduo talimogene laherparepvec por via intratumoral como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo sistemicamente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

[035] Em certas modalidades exemplares, as doses secundárias são administradas a cada três semanas (Q3W). Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose secundária de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e depois em Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4 e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 7 e Q3W daí em diante.

[036] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada a uma dose de  $10^6$

unidades formadoras de placa (PFU)/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas a uma dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL.

[037] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e as doses secundárias são de até 4 mL ou cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 4 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 8 mL.

[038] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno são administradas em uma dose de cerca de 200 mg.

[039] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo, o referido método compreendendo administrar ao referido indivíduo talimogene laherparepvec por via intratumoral como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo sistemicamente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

[040] Em certas modalidades exemplares, as doses secundárias são administradas a cada três semanas (Q3W). Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose secundária de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e depois em Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4 e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 7 e Q3W daí em diante.

[041] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada a uma dose de  $10^6$  unidades formadoras de placa (PFU)/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas a uma dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL.

[042] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e as doses secundárias são de até 4 mL ou cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 4 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 8 mL.



[043] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno são administradas em uma dose de cerca de 200 mg.

[044] Em outro aspecto, o talimogene laherparepvec é fornecido para uso no tratamento de um câncer em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[045] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes ou depois da administração de pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do

mesmo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração de pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[046] Em certas modalidades exemplares, uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[047] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o

pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente. Em certas modalidades exemplares, talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

[048] Em certas modalidades exemplares, as doses secundárias são administradas Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose secundária de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e depois em Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4 e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 7 e Q3W daí em diante.

[049] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada na dose de  $10^6$  PFU/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas na dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e as doses secundárias são de até cerca de 4 mL ou cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses

secundárias são cada uma até cerca de 4 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas a uma dose de cerca de 200 mg.

[050] Em outro aspecto, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido para uso no tratamento de um câncer em um indivíduo em combinação com talimogene laherparepvec, em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[051] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene

laherparepvec é administrado ao indivíduo antes ou depois da administração de pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração de pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[052] Em certas modalidades exemplares, uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[053] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com

uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente. Em certas modalidades exemplares, talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

[054] Em certas modalidades exemplares, as doses secundárias são administradas Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose secundária de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e depois em Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4 e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 7 e Q3W daí em diante.

[055] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada na dose de  $10^6$  PFU/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas na dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL. Em certas

modalidades exemplares, a dose inicial e as doses secundárias são de até cerca de 4 mL ou cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 4 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno são administradas a uma dose de cerca de 200 mg.

[056] Em outro aspecto, o talimogene laherparepvec é fornecido para uso no tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[057] Em certas modalidades exemplares, o câncer hepático primário é um HCC ou o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[058] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes ou após a administração de pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração de pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[059] Em certas modalidades exemplares, uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[060] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida



por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente. Em certas modalidades exemplares, talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

[061] Em certas modalidades exemplares, as doses secundárias são administradas Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose secundária de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e depois em Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4 e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de

ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 7 e Q3W daí em diante.

[062] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada na dose de  $10^6$  PFU/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas na dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e as doses secundárias são de até cerca de 4 mL ou cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 4 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas a uma dose de cerca de 200 mg.

[063] Em outro aspecto, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido para uso no tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo em combinação com o talimogene laherparepvec.

[064] Em certas modalidades exemplares, o câncer hepático primário é um HCC ou o câncer hepático secundário

é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágicas, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[065] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes ou após a administração de pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração de pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[066] Em certas modalidades exemplares, uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[067] Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec. Em certas modalidades exemplares, o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente. Em certas modalidades exemplares, talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante de pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

[068] Em certas modalidades exemplares, as doses secundárias são administradas Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose secundária de

talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e depois em Q3W. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4 e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 7 e Q3W daí em diante.

[069] Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada na dose de  $10^6$  PFU/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas na dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e as doses secundárias são de até cerca de 4 mL ou cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 4 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma até cerca de 8 mL. Em certas modalidades exemplares, a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno são administradas a uma dose de cerca de 200 mg.

[070] O resumo da divulgação descrita acima é não limitativo e outras características e vantagens dos biomarcadores e métodos divulgados serão evidentes a partir dos desenhos a seguir, da descrição detalhada da divulgação, do exemplo e das reivindicações.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[071] A **Figura 1** mostra o desenho do estudo e o esquema de tratamento para a Parte 1, Grupo A, mostrando coortes de monoterapia com talimogene laherparepvec e coortes de terapia combinada com talimogene laherparepvec mais pembrolizumabe. DLT = toxicidade limitante da dose; HCC = carcinoma hepatocelular; MTC = concentração máxima tolerada; MTV = volume máximo tolerado; PFU = unidade formadora de placas; T-VEC = talimogene laherparepvec. <sup>a</sup>A concentração da primeira dose de talimogene laherparepvec é sempre de  $10^6$  PFU/mL. <sup>b</sup>A coorte 4 será aberta apenas se uma dessas condições for atendida: 1)  $DLT \geq 33\%$  na coorte 2 ou 2)  $DLT \geq 33\%$  na coorte 3 e dose da parte 2 para talimogene laherparepvec ainda não determinado, ou 3)  $DLT \geq$  Determinou-se 33% na concentração da coorte 3 e da parte 2 para o talimogene laherparepvec como  $10^7$  PFU/mL. A <sup>c</sup>MTV determinada a partir de coortes de monoterapia, quando disponível, pode ser usada na Parte 2. <sup>d</sup>Se ambas as coortes 3 ou 4 e as coortes combinadas (5 ou 6) estiverem abertas na mesma instituição, para indivíduos com uma carga tumoral que pode receber 8 mL,

a inscrição na Coorte 3 ou 4 deve ser fortemente preferida até que a MTV em monoterapia seja determinada. A <sup>e</sup>Coorte 1 do Grupo B será iniciada somente após a segurança ter sido estabelecida na Coorte 1 do Grupo A.

[072] A **Figura 2** mostra o desenho do estudo e o esquema de tratamento para a Parte 1, Grupo B, mostrando coortes de monoterapia com talimogene laherparepvec e coortes de terapia combinada com talimogene laherparepvec mais pembrolizumabe. DLT = toxicidade limitante da dose; HCC = carcinoma hepatocelular; MTC = concentração máxima tolerada; MTV = volume máximo tolerado; PFU = unidade formadora de placas; T-VEC = talimogene laherparepvec. <sup>a</sup>A concentração da primeira dose de talimogene laherparepvec é sempre de  $10^6$  PFU/mL. <sup>b</sup>A coorte 4 será aberta apenas se uma dessas condições for atendida: 1)  $DLT \geq 33\%$  na coorte 2 ou 2)  $DLT \geq 33\%$  na coorte 3 e dose da parte 2 para talimogene laherparepvec ainda não determinado, ou 3)  $DLT \geq$  Determinou-se 33% na concentração da coorte 3 e da parte 2 para o talimogene laherparepvec como  $10^7$  PFU/mL. A <sup>c</sup>MTV determinada a partir de coortes de monoterapia, quando disponível, pode ser usada na Parte 2. <sup>d</sup>Se ambas as coortes 3 ou 4 e as coortes combinadas (5 ou 6) estiverem abertas na mesma instituição, para indivíduos com uma carga tumoral que pode receber 8 mL, a inscrição na Coorte 3 ou 4 deve ser fortemente preferida até que a MTV em monoterapia seja determinada. A <sup>e</sup>Coorte 1

do Grupo B será iniciada somente após a segurança ter sido estabelecida na Coorte 1 do Grupo A.

[073] A **Figura 3** mostra o desenho do estudo e o esquema de tratamento da Parte 2 para avaliar a eficácia da terapia combinada em sete tipos de tumores: carcinoma hepatocelular primário (HCC); adenocarcinoma de mama (BC) com metástases hepáticas; adenocarcinoma colorretal (CRC) com metástases hepáticas; câncer gastroesofágico (GEC) (adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular) com metástases hepáticas; melanoma com metástases hepáticas; câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) com metástases hepáticas; e carcinoma de células renais de células claras (RCC) com metástases hepáticas. MTC = concentração máxima tolerada; MTV = volume máximo tolerado; NSCLC = câncer de pulmão de células não pequenas; RCC = carcinoma de células renais de células claras; T-VEC = talimogene laherparepvec.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES EXEMPLARES

[074] Para que a invenção possa ser mais facilmente compreendida, certos termos técnicos e científicos são especificamente definidos abaixo. A menos que especificamente definido em outra parte deste documento, todos os outros termos técnicos e científicos usados neste documento têm o significado comumente entendido por um técnico no assunto ao qual esta invenção pertence.



[075] Como usados aqui, incluindo as reivindicações anexas, as formas singulares de palavras como "um", "uma" e "o/a" incluem suas referências plurais correspondentes, a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[076] "Cerca de" quando usado para modificar um parâmetro definido numericamente (por exemplo, a dosagem de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou talimogene laherparepvec, ou o tempo de tratamento com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou talimogene laherparepvec) significa que o parâmetro pode variar em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ou 10% acima ou abaixo o valor numérico declarado para esse parâmetro.

[077] "Administração" e "tratamento", como se aplica a um animal, humano, indivíduo experimental, célula, tecido, órgão ou fluido biológico, se refere ao contato de um agente farmacêutico, terapêutico, agente de diagnóstico ou composição exógena à animal, humano, indivíduo, célula, tecido, órgão ou fluido biológico. O tratamento de uma célula abrange o contato de um reagente com a célula, bem como o contato de um reagente com um fluido, onde o fluido está em contato com a célula. "Administração" e "tratamento" também significa tratamentos *in vitro* e *ex vivo*, por exemplo, de

uma célula, por um reagente, diagnóstico, composto de ligação ou por outra célula.

[078] Como usado aqui, o termo "anticorpo" se refere a qualquer forma de anticorpo que exibe a atividade biológica ou de ligação desejada. Assim, é utilizado no sentido mais amplo e abrange especificamente, mas não está limitado a anticorpos monoclonais (incluindo anticorpos monoclonais completos), anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos), anticorpos humanizados, anticorpos totalmente humanos, anticorpos quiméricos e anticorpos de domínio único camelizados. "Anticorpos parentais" são anticorpos obtidos pela exposição de um sistema imunológico a um antígeno antes da modificação dos anticorpos para um uso pretendido, como humanização de um anticorpo para uso como terapêutica humana.

[079] Em geral, a unidade estrutural de anticorpo básica compreende um tetrâmero. Cada tetrâmero inclui dois pares idênticos de cadeias polipeptídicas, cada par tendo uma cadeia "leve" (cerca de 25 kDa) e uma cadeia "pesada" (cerca de 50-70 kDa). A porção amino-terminal de cada cadeia inclui uma região variável de cerca de 100 a 110 ou mais aminoácidos principalmente responsáveis pelo reconhecimento do antígeno. A porção carboxi-terminal da cadeia pesada pode definir uma região constante principalmente responsável pela função efetora. Normalmente, as cadeias leves humanas são

classificadas como cadeias leves kappa e lambda. Além disso, as cadeias pesadas humanas são tipicamente classificadas como mu, delta, gama, alfa ou epsilon e definem o isotipo do anticorpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respectivamente. Nas cadeias leve e pesada, as regiões variáveis e constantes são unidas por uma região "J" de cerca de 12 ou mais aminoácidos, com a cadeia pesada também incluindo uma região "D" de cerca de 10 aminoácidos. Veja geralmente, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2<sup>a</sup> ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

[080] As regiões variáveis de cada par de cadeia leve/pesada formam o local de ligação do anticorpo. Assim, em geral, um anticorpo intacto possui dois locais de ligação. Exceto nos anticorpos bifuncionais ou biespecíficos, os dois locais de ligação são, em geral, os mesmos.

[081] "Regiões variáveis" ou "região V", conforme usado neste documento, significa o segmento de cadeias de IgG que é variável em sequência entre diferentes anticorpos. Estende-se ao resíduo Kabat 109 na cadeia leve e 113 na cadeia pesada.

[082] Tipicamente, os domínios variáveis das cadeias pesada e leve compreendem três regiões hipervariáveis, também chamadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), localizadas dentro de regiões estruturais relativamente conservadas (FR). As CDRs são geralmente

alinhas pelas regiões da estrutura, permitindo a ligação a um epítipo específico. Em geral, do terminal N ao terminal C, os domínios variáveis das cadeias leve e pesada compreendem FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 e FR4. A atribuição de aminoácidos a cada domínio está, geralmente, de acordo com as definições de Sequências de proteínas de interesse imunológico, Kabat, et al .; Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Md .; 5ª ed .; NIH Publ. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32: 1-75; Kabat et al. (1977) J. Biol. Chem. 252: 6609-6616; Chothia et al., (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917 ou Chothia et al., (1989) Nature 342: 878-883.

[083] Como usado aqui, o termo "região hipervariável" se refere aos resíduos de aminoácidos de um anticorpo que são responsáveis pela ligação ao antígeno. A região hipervariável compreende resíduos de aminoácidos de uma CDR (isto é, LCDR1, LCDR2 e LCDR3 no domínio variável da cadeia leve e HCDR1, HCDR2 e HCDR3 no domínio variável da cadeia pesada). Veja Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Serviço de Saúde Pública, Institutos Nacionais de Saúde, Bethesda, Maryland (definindo as regiões CDR de um anticorpo por sequência); ver também Chothia e Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917 (definindo as regiões CDR de um anticorpo por estrutura).

[084] Conforme usado neste documento, a menos que indicado de outra forma, "fragmento de anticorpo" ou "fragmento de ligação ao antígeno" se refere a fragmentos de anticorpos à ligação ao antígeno, ou seja, fragmentos de anticorpo que mantêm a capacidade de se ligar especificamente ao antígeno ligado pelo anticorpo de comprimento, por exemplo fragmentos que retêm uma ou mais regiões CDR. Exemplos de fragmentos de ligação de anticorpo incluem, mas não estão limitados a fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> e Fv; diacorpos; anticorpos lineares; moléculas de anticorpo de cadeia única, por exemplo, sc-Fv; nanocorpos e anticorpos multi-específicos formados a partir de fragmentos de anticorpos.

[085] Um anticorpo que "se liga especificamente a" uma proteína alvo especificada é um anticorpo que exhibe ligação preferencial a esse alvo em comparação com outras proteínas, mas essa especificidade não requer especificidade de ligação absoluta. Um anticorpo é considerado "específico" para o alvo pretendido se a sua ligação for determinante da presença da proteína alvo em uma amostra, por exemplo, sem produzir resultados indesejados, como falsos positivos. Os anticorpos, ou seus fragmentos de ligação, úteis na presente invenção, se ligam à proteína alvo com uma afinidade pelo menos duas vezes maior, preferencialmente pelo menos dez vezes maior, mais preferencialmente pelo menos 20 vezes maior e mais preferencialmente pelo menos 100 vezes maior que a

afinidade com proteínas não-alvo. Como aqui utilizado, diz-se que um anticorpo se liga especificamente a um polipeptídeo compreendendo uma determinada sequência de aminoácidos, por exemplo, a sequência de aminoácidos de uma molécula PD-1 humana ou PD-L1 humana madura, se ligar a polipeptídeos compreendendo essa sequência, mas não se ligar a proteínas que não possuem essa sequência.

[086] "Anticorpo quimérico" se refere a um anticorpo no qual uma porção da cadeia pesada e/ou leve é idêntica ou homóloga às sequências correspondentes em um anticorpo derivado de uma espécie específica (por exemplo, humano) ou pertencente a um anticorpo específico classe ou subclasse, enquanto o restante da (s) cadeia (s) é idêntico ou homólogo às sequências correspondentes em um anticorpo derivado de outra espécie (por exemplo, camundongo) ou pertencente a outra classe ou subclasse de anticorpo, bem como fragmentos de tais anticorpos, desde que exibam a atividade biológica desejada.

[087] "Anticorpo humano" se refere a um anticorpo que compreende apenas sequências de proteínas da imunoglobulina humana. Um anticorpo humano pode conter cadeias de carboidratos murinos se produzido em um camundongo, em uma célula de camundongo ou em um hibridoma derivado de uma célula de camundongo. Da mesma forma, "anticorpo de camundongo" ou "anticorpo de rato" se refere a um anticorpo

que compreende apenas sequências de imunoglobulina de camundongo ou rato, respectivamente.

[088] "Anticorpo humanizado" se refere a formas de anticorpos que contêm sequências de anticorpos não humanos (por exemplo, murinos), bem como anticorpos humanos. Tais anticorpos contêm sequência mínima derivada de imunoglobulina não humana. Em geral, o anticorpo humanizado compreenderá substancialmente todos os pelo menos um e, tipicamente, dois domínios variáveis, nos quais todos ou substancialmente todos os loops hipervariáveis correspondem aos de uma imunoglobulina não humana e a todas ou substancialmente todas as regiões FR são aqueles de uma sequência de imunoglobulina humana. O anticorpo humanizado opcionalmente também compreenderá pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina (Fc), tipicamente a de uma imunoglobulina humana. O prefixo "hum", "hu" ou "h" é adicionado às designações de clones de anticorpos quando necessário para distinguir anticorpos humanizados de anticorpos de roedores parentais. As formas humanizadas de anticorpos para roedores geralmente compreendem as mesmas sequências CDR dos anticorpos parentais para roedores, embora certas substituições de aminoácidos possam ser incluídas para aumentar a afinidade, aumentar a estabilidade do anticorpo humanizado ou por outras razões.

[089] "Agente bioterapêutico" significa uma molécula biológica, como um anticorpo, que bloqueia a sinalização de ligante/receptor em qualquer via biológica que apoie a manutenção e/ou crescimento de tumores ou suprima a resposta imune antitumoral.

[090] Os termos "câncer", "cancerígeno" ou "maligno" se referem ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada por crescimento celular não regulamentado. Exemplos de cânceres hepáticos específicos que respondem à terapia combinada com talimogene laherparepvec/pembrolizumabe são cânceres hepáticos primários e cânceres hepáticos secundários causados por metástases de um câncer hepático não primário.

[091] Os cânceres hepáticos primários incluem, entre outros, carcinoma hepatocelular (HCC), câncer do ducto biliar, HCC fibrolamelar, hemangiossarcoma, angiossarcoma e hepatoblastoma. Em uma modalidade particular, um tumor hepático primário é HCC.

[092] O câncer hepático secundário é causado por uma metástase de um ou mais tipos de câncer que incluem, entre outros, carcinoma hepatocelular, câncer de mama (por exemplo, câncer de mama com receptor endócrino positivo (ER+), câncer de mama com HER2 positivo (HER2+), câncer de mama triplo-negativo, câncer de mama triplo positivo e afins), câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de rim, câncer de



esôfago, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas), melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de ovário, câncer de útero, câncer de pâncreas e câncer de estômago. Em uma modalidade específica, um tumor hepático secundário é causado por uma metástase de carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama (BC), adenocarcinoma colorretal (CRC), adenocarcinoma gastroesofágico (GEC), carcinoma de células escamosas (SCC), melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) ou carcinoma de células renais de células claras (RCC).

[093] "CDR" ou "CDRs", conforme aqui utilizado, significa região (ões) determinante (s) de complementaridade em uma região variável de imunoglobulina, definida usando o sistema de numeração Kabat, a menos que indicado de outra forma.

[094] "Agente quimioterápico" é um composto químico útil no tratamento de câncer. As classes de agentes quimioterápicos incluem, mas não estão limitados a: agentes alquilantes, antimetabólitos, inibidores de cinase, alcaloides de plantas com veneno por fuso, antibióticos citotóxicos/antitumorais, inibidores de topoisomerase, fotossensibilizadores, antiestrogênicos e moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs), antiprogesterona, reguladores negativos do receptor de

estrogênio (ERDs), antagonistas do receptor de estrogênio, agonistas do hormônio liberador de hormônio leutinizante, anti-andrógenos, inibidores da aromatase, inibidores de EGFR, inibidores de VEGF, inibidores de VEGF, oligonucleotídeos anti-sentido que inibem a expressão de genes implicados na proliferação celular anormal ou tumor crescimento. Os agentes quimioterápicos úteis nos métodos de tratamento da presente invenção incluem agentes citostáticos e/ou citotóxicos.

[095] "Chothia", conforme aqui utilizado, significa um sistema de numeração de anticorpos descrito em Al-Lazikani et al., JMB 273: 927-948 (1997), incorporado por referência aqui.

[096] "Variantes modificadas conservativamente" ou "substituição conservadora" se refere a substituições de aminoácidos em uma proteína por outros aminoácidos com características semelhantes (por exemplo, carga, tamanho da cadeia lateral, hidrofobicidade/hidrofiliicidade, conformação e rigidez da coluna vertebral, etc.), de modo que as alterações possam ser frequentemente feitas sem alterar (ou alterar substancialmente) a atividade biológica ou outra propriedade desejada da proteína, como afinidade e/ou especificidade de antígeno. Os especialistas nesta técnica reconhecem que, em geral, substituições únicas de aminoácidos em regiões não essenciais de um polipeptídeo não

alteram substancialmente a atividade biológica (ver, por exemplo, Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4<sup>a</sup> Ed.)). Além disso, as substituições de aminoácidos estrutural ou funcionalmente semelhantes têm menos probabilidade de interromper a atividade biológica.

[097] "Compreendendo" ou variações como "compreendem", "compreende" ou "compreendem de" são usadas em toda a especificação e reivindicações em um sentido inclusivo, ou seja, para especificar a presença dos recursos declarados, mas não para impedir a presença ou adição de outras características que podem melhorar materialmente a operação ou utilidade de qualquer uma das modalidades da invenção, a menos que o contexto exija de outra forma devido à linguagem expressa ou implicação necessária.

[098] "Consiste essencialmente em" e variações como "consistem essencialmente em" ou "consistindo essencialmente em", conforme usado em toda a especificação e reivindicações, indicam a inclusão de quaisquer elementos ou grupo de elementos recitados e a inclusão opcional de outros elementos, de natureza semelhante ou diferente dos elementos citados, que não alteram materialmente as propriedades básicas ou novas do regime de dosagem, método ou composição especificado. Como um exemplo não limitativo, se uma pontuação de assinatura genética for definida como a

pontuação de expressão composta de RNA para um conjunto de genes que consiste em uma lista especificada de genes, o especialista entenderá que essa pontuação de assinatura genética pode incluir o nível de expressão de RNA determinado para um ou mais genes adicionais, preferencialmente não mais que três genes adicionais, se essa inclusão não afetar materialmente o poder preditivo.

[099] "Região estrutural" ou "FR", conforme aqui utilizado, significa as regiões variáveis da imunoglobulina, excluindo as regiões CDR.

[100] "Homologia" se refere à semelhança de sequência entre duas sequências polipeptídicas quando elas estão otimamente alinhadas. Quando uma posição nas duas sequências comparadas é ocupada pela mesma subunidade de monômero de aminoácido, por exemplo, se uma posição em uma CDR de cadeia leve de dois Abs diferentes é ocupada por alanina, então os dois Abs são homólogos nessa posição. A porcentagem de homologia é o número de posições homólogas compartilhadas pelas duas sequências divididas pelo número total de posições comparadas  $\times 100$ . Por exemplo, se 8 de 10 das posições em duas sequências são correspondentes ou homólogas quando as sequências estão alinhadas de maneira ideal, as duas sequências são 80% homólogas. Geralmente, a comparação é feita quando duas sequências são alinhadas para fornecer a porcentagem máxima de homologia. Por exemplo, a comparação

pode ser realizada por um algoritmo BLAST, em que os parâmetros do algoritmo são selecionados para dar a maior correspondência entre as respectivas sequências ao longo de todo o comprimento das respectivas sequências de referência.

[101] As seguintes referências referem-se a algoritmos BLAST frequentemente utilizados para análise de sequências: ALGORITMOS BLAST: Altschul, S. F., et al., (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410; Gish, W. et al., (1993) Nature Genet. 3: 266-272; Madden, T.L., et al., (1996) Meth. Enzymol. 266: 131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402; Zhang, J. et al., (1997) Genome Res. 7: 649-656; Wootton, J. C., et al., (1993) Comput. Chem. 17: 149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10: 67-70; SISTEMAS DE PONTUAÇÃO DE ALINHAMENTO: Dayhoff, M. O., et al., "Um modelo de mudança evolutiva nas proteínas". em Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, supl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), Pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrizes para detectar relacionamentos distantes". em Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, supl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), Pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F. (1991) J. Mol. Biol. 219: 555-565; States, D.J. et al., (1991) Methods 3: 66-70; Henikoff, S. et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) J. Mol. Evol.

36: 290-300; ESTATÍSTICAS DE ALINHAMENTO: Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264-2268; Karlin, S. et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5877; Dembo, A. et al., (1994) Ann. Prob. 22: 2022-2039; e Altschul, S. F. "Avaliando a significância estatística de vários alinhamentos locais distintos" em Métodos Teóricos e Computacionais na Pesquisa do Genoma (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, N.Y.

[102] "Anticorpo isolado" e "fragmento de anticorpo isolado" se refere ao status de purificação e, nesse contexto, significa que a molécula nomeada está substancialmente livre de outras moléculas biológicas, como ácidos nucleicos, proteínas, lipídios, carboidratos ou outro material, como células detritos e meios de crescimento. Geralmente, o termo "isolado" não se refere a uma ausência completa desse material ou a uma ausência de água, tampões ou sais, a menos que estejam presentes em quantidades que interfiram substancialmente no uso experimental ou terapêutico do composto de ligação como aqui descrito.

[103] "Kabat", como aqui utilizado, significa um sistema de numeração e alinhamento de imunoglobulina, pioneiro por Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5a Ed. Serviço de Saúde Pública, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland).

[104] "Anticorpo monoclonal" ou "mAb" ou "Mab", conforme usados aqui, se referem a uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, ou seja, as moléculas de anticorpo que compõem a população são idênticas na sequência de aminoácidos, exceto por possíveis mutações que ocorrem naturalmente que pode estar presente em pequenas quantidades. Em contraste, as preparações convencionais de anticorpos (policlonais) incluem tipicamente uma infinidade de anticorpos diferentes com sequências de aminoácidos diferentes em seus domínios variáveis, particularmente suas CDRs, que geralmente são específicas para diferentes epítomos. O modificador "monoclonal" indica o caráter do anticorpo como sendo obtido de uma população substancialmente homogênea de anticorpos, e não deve ser interpretado como exigindo a produção do anticorpo por qualquer método específico. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a serem utilizados de acordo com a presente invenção podem ser produzidos pelo método de hibridoma descrito pela primeira vez por Kohler et al. (1975) Nature 256: 495, ou pode ser produzido por métodos de DNA recombinante (ver, por exemplo, Patente U.S. No. 4.816.567). Os "anticorpos monoclonais" também podem ser isolados de bibliotecas de anticorpos fágicos usando as técnicas descritas em Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628 e

Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597, por exemplo. Ver também presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116: 731.

[105] "Interferon gama" e "IFN $\gamma$ " (também chamado de interferon imune ou tipo II), se refere a uma citocina pleiotrópica envolvida na regulação de quase todas as fases das respostas imunes e inflamatórias, incluindo a ativação, crescimento e diferenciação de T células, células B, macrófagos, células NK e outros tipos de células, como células endoteliais e fibroblastos. O IFN $\gamma$  melhora a expressão do MHC nas células apresentadoras de antígenos e também desempenha um papel importante na ativação de linfócitos para melhorar os efeitos antitumorais.

[106] O IFN $\gamma$  pode contribuir para a contenção da progressão e crescimento do tumor aumentando a apresentação de antígeno tumoral para células T específicas do tumor e aumentando a suscetibilidade à citotoxicidade de NK. Além de promover uma resposta imune ao tumor, o IFN- $\gamma$  também pode induzir a expressão de fatores supressores de tumor.

[107] "Vírus oncolítico geneticamente modificado", conforme usado aqui, se refere a um vírus oncolítico que foi modificado em comparação com uma versão selvagem do vírus, normalmente para remover e/ou inserir um ou mais genes. Um vírus oncolítico geneticamente modificado preferido da invenção é o talimogene laherparepvec, também conhecido como IMLYGIC® (INN = talimogene laherparepvec), um vírus herpes



geneticamente modificado que está comercialmente disponível na Amgen Inc. (Thousand Oaks, CA). O talimogene laherparepvec é descrito em, por exemplo, WO 2014036412, aqui incorporado por referência na sua totalidade para todos os fins.

[108] Talimogene laherparepvec, HSV-1 (cepa JS1) ICP34.5-/ICP47-/hGM-CSF (anteriormente conhecido como OncoVex<sup>GM-CSF</sup>), é uma imunoterapia oncolítica entregue por via intratumoral, compreendendo um HSV-1 imune melhorado que replica seletivamente em tumores sólidos. (Lui et al., Gene Therapy, 10: 292-303, 2003; Patente US nº 7.223.593 e Patente US nº 7.537.924.). O HSV-1 foi derivado da linhagem JS1 depositada na coleção europeia de culturas de células (ECAAC) sob o número de acesso 01010209. No talimogene laherparepvec, os genes virais do HSV-1 que codificam ICP34.5 foram funcionalmente excluídos. A exclusão funcional do ICP34.5, que atua como um fator de virulência durante a infecção pelo HSV, limita a replicação em células que não se dividem e torna o vírus não patogênico. Além disso, no talimogene laherparepvec, o gene viral do HSV-1 que codifica ICP47 (que bloqueia a apresentação do antígeno viral para as principais moléculas de classe I e II do complexo de histocompatibilidade) foi funcionalmente excluído. A deleção funcional do ICP47 também leva à expressão anterior do US11, um gene que promove o crescimento do vírus nas células tumorais sem diminuir a seletividade do tumor. Finalmente,

a sequência de codificação do GM-CSF humano, uma citocina envolvida na estimulação das respostas imunes, foi inserida no genoma viral do talimogene laherparepvec. A inserção do gene que codifica o GM-CSF humano é tal que substitui quase todo o gene ICP34.5, garantindo que qualquer evento potencial de recombinação entre o talimogene laherparepvec e o vírus do tipo selvagem possa resultar apenas em um vírus não patogênico desabilitado e não pode resultar na geração de vírus do tipo selvagem portadores do gene para GM-CSF humano. O gene da timidina quinase (TK) do HSV permanece intacto no talimogene laherparepvec, que torna o vírus sensível a agentes antivirais, tal como o aciclovir. Portanto, o aciclovir pode ser usado para bloquear a replicação do talimogene laherparepvec, se necessário.

[109] Em um ensaio clínico de fase 3 anterior, a injeção intratumoral de talimogene laherparepvec em metástases de melanoma melhorou a taxa de resposta durável em comparação com o GM-CSF subcutâneo em pacientes com melanoma avançado (Andtbacka et al. (2015). Talimogene Laherparepvec melhora a taxa de resposta durável em Pacientes com Melanoma Avançado (J Clin Oncol 33, 2780-2788). Também foi demonstrada atividade antitumoral promissora quando o talimogene laherparepvec foi administrado juntamente com o inibidor do ponto de verificação ipilimumabe, que bloqueia o antígeno associado às células T citotóxicas 4 (CTLA-4) (Chesney, J.,

Collichio, F., Andtbacka, RH (Puzanov, I., Glaspy, JA, Milhem, M., Hamid, O., Cranmer, L., Saenger, Y., Ross, M., et al. (2016).) Segurança e eficácia provisórias de um estudo randomizado (1: 1), estudo aberto de fase 2 do talimogene laherparepvec (T) e ipilimumabe (I) vs I sozinho no melanoma em estágio IIIB-IV não ressecado. *Annolcol* 27 (6), 379-400; Puzanov, I., Milhem, MM, Minor, D., Hamid, O., Li, A., Chen, L., Chastain, M., Gorski, KS, Anderson, A., Chou, J., et al. (2016). Talimogene Laherparepvec em combinação com Ipilimumabe no melanoma de estágio IIIB-IV, anteriormente não tratado e não ressecado, *J. Clin Oncol* 34, 2619-2626).

[110] O Talimogene laherparepvec (IMLYGIC®) foi aprovado como tratamento em monoterapia para melanoma metastático nos EUA, União Europeia e Austrália em 2015. No OPTiM, um ensaio clínico multicêntrico de fase 3 que envolveu pacientes com melanoma metastático que não pôde ser removido cirurgicamente, os pacientes que receberam talimogene laherparepvec tiveram uma probabilidade significativamente maior de ter uma resposta durável em comparação com os pacientes que receberam a terapia comparadora, GM-CSF. (Andtbacka RHI, et al., *J. Clin Oncol.*, 33: 2780-2788 (2015)).

[111] Além disso, a segurança dos HSVs com exclusão funcional de ICP34.5 foi demonstrada em vários estudos clínicos (MacKie et al., *Lancet* 357: 525-526, 2001; Markert

et al., Gene Ther 7: 867-874, 2000. Rampling et al., Gene Ther 7: 859-866, 2000; Sundaresan et al., J. Virol 74: 3822-3841, 2000; Hunter et al., J Virol Aug; 73 (8): 6319- 6326, 1999).

[112] O talimogene laherparepvec produz um efeito oncolítico direto pela replicação do vírus no tumor e indução de uma resposta imune antitumoral aprimorada pela expressão local de GM-CSF. Os efeitos clínicos pretendidos incluem, mas não estão limitados a destruição de tumores injetados; a destruição de tumores não injetados locais, regionais e locais; uma redução no desenvolvimento de novas metástases; uma redução na taxa de progressão geral; e sobrevida global prolongada.

[113] O talimogene laherparepvec foi testado quanto à eficácia em uma variedade de modelos de tumor murino *in vitro* (linhagem celular) e *in vivo* e demonstrou erradicar tumores ou inibir substancialmente seu crescimento em doses comparáveis às usadas em estudos clínicos. A avaliação não clínica também confirmou que o GM-CSF melhora a resposta imune gerada, melhorando as respostas tumorais injetadas e não injetadas, e que níveis aumentados de superfície das moléculas do MHC classe I resultam da exclusão de ICP47. O talimogene laherparepvec foi injetado em camundongos normais e portadores de tumor para avaliar sua segurança. Em geral, o vírus foi bem tolerado e doses de até  $1 \times 10^8$  PFU/dose não

deram indicação de nenhum problema de segurança. (Ver, por exemplo, Liu et al., Gene Ther 10: 292-303, 2003).

[114] Estudos clínicos foram ou estão sendo realizados em vários tipos avançados de tumores (tumores sólidos avançados, melanoma, câncer de células escamosas da cabeça e pescoço e câncer de pâncreas), com mais de 400 indivíduos tratados com talimogene laherparepvec (ver, por exemplo, Hu et al., Clin Can Res 12: 6737-6747, 2006; Harrington et al., J Clin Oncol. 27(15a):abstract 6018, 2009; Kaufman et al., Ann Surgic Oncol. 17: 718-730,, 2010; Kaufman e Bines, Future Oncol.6 (6): 941-949, 2010).

[115] "Terapia combinada de talimogene laherparepvec/ pembrolizumabe" se refere ao uso de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno para tratar um câncer, por exemplo, um câncer hepático primário e/ou um câncer hepático secundário. A administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno (por exemplo, terapia combinada de talimogene laherparepvec/ pembrolizumabe) pode ocorrer simultaneamente (ou seja, no mesmo medicamento), simultaneamente (ou seja, em medicamentos separados administrados no mesmo tempo em qualquer ordem) ou sequencialmente em qualquer ordem, conforme descrito mais adiante.

[116] "Oligonucleotídeo" se refere a um ácido nucleico que geralmente tem entre 5 e 100 bases contíguas de comprimento e mais frequentemente entre 10-50, 10-40, 10-30, 10-25, 10-20, 15-50 , 15-40, 15-30, 15-25, 15-20, 20-50, 20-40, 20-30 ou 20-25 bases contíguas de comprimento.

[117] "Paciente" ou "indivíduo" se refere a qualquer indivíduo para o qual a terapia é desejada ou que está participando de um ensaio clínico, estudo epidemiológico ou usado como controle, incluindo seres humanos, primatas não humanos, pacientes veterinários em mamíferos, tal como gado, cavalos, cães, gatos e afins, e pesquisa de animais como primatas não humanos, ratos, camundongos, cães, coelhos e afins.

[118] O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga e bloqueia a PD-1. O pembrolizumabe atua aumentando a capacidade do sistema imunológico do corpo de ajudar a detectar e combater as células tumorais, bloqueando a interação entre PD-1 e seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, ativando assim os linfócitos T que podem afetar as células tumorais e as células saudáveis.

[119] A monoterapia com pembrolizumabe é conhecida por tratar melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço em indivíduos afetados com densidades mais altas de infiltrações de células T CD8 + basais, assinatura do gene

IFN $\gamma$  e expressão de PD-L1 do que níveis encontrados em indivíduos não responsivos.

[120] Como usado aqui, "pembrolizumabe" se refere a um anticorpo monoclonal disponível comercialmente sob o nome proprietário de KEYTRUDA® (Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ), descrito em WO2016196173 e Pat. 8.354.509 e 8.900.587, incorporadas aqui por referência em sua totalidade para todos os fins, bem como variantes e seus fragmentos de ligação ao antígeno. O pembrolizumabe foi aprovado pelo FDA dos EUA para o tratamento de certos pacientes com melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma urotelial, câncer de instabilidade microssatélites, câncer de colo de útero, mediastino primário B linfoma de células e câncer gástrico. O pembrolizumabe pode ser caracterizado por uma ou qualquer combinação do domínio da cadeia pesada, domínio da cadeia leve, domínio variável da cadeia pesada, domínio variável da cadeia leve, sequências determinantes da determinação da complementaridade da cadeia pesada e determinantes da complementaridade da cadeia leve descritas *Infra*.

[121] O pembrolizumabe pode compreender uma sequência de cadeia pesada estabelecida como QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTN FNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTV

SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG  
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ  
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
 QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD  
 KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:1), e uma  
 sequência de cadeia leve apresentada como  
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA  
 SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISILEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS  
 VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY  
 SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2).

[122] O pembrolizumabe pode compreender uma sequência de  
 domínio variável da cadeia pesada (VH) estabelecida como  
 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTN  
 FNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT  
 TVTVSS (SEQ ID NO:3), e um domínio variável de cadeia leve (VL)  
 estabelecido como  
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA  
 SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISILEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK (SEQ  
 ID NO:4).

[123] O pembrolizumabe pode compreender as seguintes  
 regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesada  
 (HCDRs): NYMY (HCDR1, SEQ ID NO:5); GINPSNGGTNFN (HCDR2,  
 SEQ ID NO:6); e RDYRFDMGFDY (HCDR3, SEQ ID NO:7).



[124] O pembrolizumabe pode compreender as seguintes regiões determinantes da complementaridade da cadeia leve (LCDRs): RASKGVSTSGYSYLH (LCDR1, SEQ ID NO:8); LASYLES (LCDR2, SEQ ID NO:9); e QHSRDLPLT (LCDR3, SEQ ID NO:10).

[125] Em certas modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido compreendendo CDRs de cadeia pesada SEQ ID NOs: 5, 6 e 7 e CDRs de cadeia leve de SEQ ID NOs: 8, 9 e 10.

[126] Em outras modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido compreendendo sequências CDR de cadeia pesada e cadeia leve de um par de sequências VH/VL da SEQ ID NO: 3 e SEQ ID NO: 4.

[127] Em ainda outras modalidades preferidas, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido compreendendo uma região variável da cadeia pesada compreendendo SEQ ID NO: 3 ou uma variante do mesmo e/ou uma região variável da cadeia leve compreendendo SEQ ID NO: 4 ou uma variante do mesmo. Em outras modalidades, a variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo como sequência com pelo menos 80% de homologia ou identidade de sequência (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 95%,

98% ou 99 %) a SEQ ID NO: 3 e/ou uma região variável da cadeia leve compreendendo uma sequência com pelo menos 80% de homologia ou identidade de sequência (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% ou 99%) a SEQ ID NO: 4.

[128] Como aqui utilizado, uma "variante de uma sequência de região variável da cadeia pesada" é uma sequência que é idêntica à sequência de referência, exceto tendo até 17 substituições de aminoácidos conservadoras na região de estrutura (ou seja, fora das CDRs), e preferencialmente tendo menos de dez, nove, oito, sete, seis ou cinco substituições de aminoácidos conservadoras na região estrutural. Como aqui utilizado, uma "variante de uma sequência de região variável da cadeia leve" é uma sequência que é idêntica à sequência de referência, exceto tendo até cinco substituições de aminoácidos conservadoras na região de estrutura (ou seja, fora das CDRs) e, de preferência tendo menos de quatro, três ou duas substituições de aminoácidos conservadoras na região estrutural.

[129] Em ainda outras modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido compreendendo uma cadeia pesada compreendendo SEQ ID NO: 1 ou uma variante do mesmo e/ou uma cadeia leve compreendendo SEQ ID NO: 2 ou uma variante do mesmo. Em outras modalidades, a variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma

cadeia pesada compreendendo uma sequência com pelo menos 80% de homologia ou identidade de sequência (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% ou 99%) a SEQ ID NO: 1 e/ou uma cadeia leve compreendendo uma sequência com pelo menos 80% de homologia ou identidade de sequência (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% ou 99%) a SEQ ID NO: 2.

[130] Como aqui utilizado, uma "variante de pembrolizumabe" se refere a um anticorpo monoclonal que compreende sequências de cadeia pesada e cadeia leve que são idênticas às do pembrolizumabe, exceto por ter até cinco substituições conservadoras de aminoácidos na região estrutural (ou seja, fora das CDRs) e, de preferência, possui menos de quatro, três ou duas substituições conservadoras de aminoácidos na região de estrutura e possui até 17 substituições conservadoras de aminoácidos na região de estrutura (ou seja, fora das CDRs) e, de preferência, possui menos de dez, nove, oito, sete, seis ou cinco substituições conservadoras de aminoácidos na região estrutural e de preferência possui menos de quatro, três ou duas substituições conservadoras de aminoácidos na região estrutural. Por outras palavras, o pembrolizumabe e uma variante do pembrolizumabe compreendem sequências CDR idênticas, mas diferem uma da outra devido a uma substituição conservadora de aminoácidos em não mais do que três ou seis outras posições nas sequências de cadeia leve e pesada de

comprimento total, respectivamente. Uma variante de pembrolizumabe é substancialmente igual ou melhor que o pembrolizumabe em relação às seguintes propriedades: afinidade de ligação a PD-1 e efeito neutralizante *in vivo*.

[131] Em certas modalidades, biossimilares de pembrolizumabe são fornecidos. Em certas modalidades, o termo "biossimilar" é usado de forma consistente com a definição de trabalho promulgada pela US Food and Drug Administration, que define um produto biossimilar como aquele que é "altamente semelhante" a um produto de referência (apesar de pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos). Na prática, não pode haver diferenças clinicamente significativas entre o produto de referência e o produto biossimilar em termos de segurança, pureza e potência (Lei de Serviço Público de Saúde (PHS) §262). Em certas modalidades, é realizado um estudo de cruzamento farmacocinético (PK) comparativo de dose única, duplo-cego, para comparar o pembrolizumabe com um anticorpo biossimilar candidato para determinar a biodisponibilidade comparável. Em outras modalidades, a definição de "biossimilar" é consistente com a definição usada por uma autoridade reguladora fora dos EUA.

[132] Como aqui utilizado, o termo "produto de referência" é usado para se referir ao pembrolizumabe comercialmente disponível.

[133] "Critérios de resposta RECIST 1.1", conforme aqui utilizado, significa as definições estabelecidas em Eisenhauer et al., E. A. et al., Eur. J Cancer 45: 228-247 (2009) para lesões-alvo ou não-alvo, conforme apropriado, com base no contexto em que a resposta está sendo medida.

[134] "Amostra" ao se referir a um tumor ou qualquer outro material biológico aqui mencionado, significa uma amostra que foi removida do indivíduo.

[135] "Resposta sustentada" significa um efeito terapêutico sustentado após a interrupção do tratamento com um agente terapêutico ou uma terapia combinada aqui descrita. Em algumas modalidades, a resposta sustentada tem uma duração que é pelo menos a mesma que a duração do tratamento, ou pelo menos 1,5, 2,0, 2,5 ou 3 vezes maior que a duração do tratamento.

[136] "Terapia anticâncer sistêmica de padrão de atendimento" se refere a processos de diagnóstico e tratamento medicamente aceitos que um clínico segue para um câncer em particular em um paciente específico que pode incluir uma ou mais terapias biológicas (por exemplo, imunoterapias) e/ou uma ou mais quimioterapias citotóxicas que seriam prontamente conhecidas dos versados na técnica. Como aqui utilizado, a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento exclui a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

[137] "Secção de tecido" se refere a uma única parte ou pedaço de uma amostra de tecido, por exemplo, uma fatia fina de tecido cortada de uma amostra de um tecido normal ou de um tumor.

[138] "Tratar" ou "tratando" um câncer hepático primário ou secundário, conforme aqui utilizado, significa administrar pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno e talimogene laherparepvec a um indivíduo diagnosticado com câncer hepático primário ou secundário para alcançar pelo menos um efeito terapêutico positivo, como, por exemplo, número reduzido de células cancerígenas, tamanho tumoral reduzido, taxa reduzida de infiltração de células cancerígenas nos órgãos periféricos ou taxa reduzida de metástase ou crescimento tumoral.

[139] Os efeitos terapêuticos positivos no câncer podem ser medidos de várias maneiras (ver W. A. Weber, J. Null. Med. 50: 1S-10S (2009); Eisenhauer et al., Supra). Em algumas modalidades preferidas, a resposta ao pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno e/ou talimogene laherparepvec são avaliadas usando os critérios RECIST 1.1. Em algumas modalidades, o tratamento alcançado por uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma resposta parcial (PR), uma resposta completa (CR), sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência livre

de progressão (PFS), sobrevivência livre de doença (DFS), resposta objetiva (OR) ou resposta geral sobrevivência (OS). O regime de dosagem de uma terapia aqui descrita que é eficaz para tratar um paciente com câncer hepático primário ou secundário pode variar de acordo com fatores como o estado da doença, idade e peso do paciente, e a capacidade da terapia de provocar uma resposta anti-câncer no indivíduo. Embora uma modalidade do método de tratamento, medicamentos e usos da presente invenção possa não ser eficaz na obtenção de um efeito terapêutico positivo em todos os indivíduos, deve fazê-lo em um número estatisticamente significativo de indivíduos, conforme determinado por qualquer teste estatístico conhecido na técnica tais como o teste t de Student, o teste  $\chi^2$ , o teste U de acordo com Mann e Whitney, o teste Kruskal-Wallis (teste H), o teste Jonckheere-Terpstra e o teste Wilcoxon.

[140] "Tumor", como se aplica a um indivíduo diagnosticado com, ou suspeito de ter, um câncer hepático primário ou secundário, se refere a uma neoplasia maligna ou potencialmente maligna ou massa de tecido de qualquer tamanho. Um tumor sólido é um crescimento ou massa anormal de tecido que geralmente não contém cistos ou áreas líquidas. Diferentes tipos de tumores sólidos são nomeados para o tipo de células que os formam. Exemplos de tumores sólidos são sarcomas, carcinomas e linfomas. As leucemias (câncer de

sangue) geralmente não formam tumores sólidos (Instituto Nacional do Câncer, Dicionário de Termos do Câncer).

[141] "Carga tumoral" também chamada de "carga tumoral" se refere à quantidade total de material tumoral distribuído por todo o corpo. A carga tumoral se refere ao número total de células cancerígenas ou ao tamanho total de tumor (s) em todo o corpo, incluindo linfonodos e medula óssea. A carga tumoral pode ser determinada por uma variedade de métodos conhecidos na técnica, como, por exemplo, medindo as dimensões do (s) tumor (s) após a remoção do indivíduo, por exemplo, usando pinças ou no corpo usando técnicas de imagem, por exemplo, ultrassom, varredura óssea, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

[142] O termo "tamanho do tumor" se refere ao tamanho total do tumor que pode ser medido como o comprimento e a largura de um tumor. O tamanho do tumor pode ser determinado por uma variedade de métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, medindo as dimensões do (s) tumor (s) após remoção do indivíduo, por exemplo, usando compassos de calibre, ou enquanto no corpo usando técnicas de imagem, por exemplo, varredura óssea, ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

#### Métodos, usos e medicamentos

[143] Em um aspecto, a invenção se refere a um método para o tratamento de câncer em um indivíduo, que compreende



administrar ao indivíduo uma terapia combinada que compreende pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno e talimogene laherparepvec.

[144] A terapia combinada também pode compreender um ou mais agentes terapêuticos adicionais. O agente terapêutico adicional pode ser, por exemplo, um agente quimioterápico, um agente bioterapêutico, um agente imunogênico (por exemplo, células cancerígenas atenuadas, antígenos tumorais, células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas pulsadas com antígeno ou ácidos nucleicos derivados de tumores, citocinas estimuladoras do sistema imunológico (por exemplo, IL-2, IFN2, GM-CSF) e células transfectadas com genes que codificam citocinas estimuladoras do sistema imunológico, tais como mas não limitadas a GM-CSF). A dosagem específica e o esquema de dosagem do agente terapêutico adicional podem variar ainda mais, e a dose ideal, o esquema de dosagem e a via de administração serão determinados com base no agente terapêutico específico que está sendo usado.

[145] Exemplos de agentes quimioterápicos incluem agentes alquilantes, como tiotepa e ciclosfosfamida; alquilsulfonatos tais como bussulfano, improssulfano e pipossulfano; refeições aziri como benzodopa, carboquona, meturedopa e uredopa; etileniminas e metilamelaminas,

incluindo altretamina, trietilenemelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiosforamida e trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina e bullatacinona); uma camptotecina (incluindo o topotecano análogo sintético); briostatina; estatina comum; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CBI-TMI); eleutherobina; estatina pancrati; uma sarcodictyina; espongistatina; mostardas de azoto, tais como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda uracil; nitrosureias como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tais como os antibióticos enedininos (por exemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammall e caliqueamicina, ver, por exemplo, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994); dinemicina, incluindo a dinemicina A; bisfosfonatos, tais como clodronato; uma esperamicina; bem como o cromóforo neocarzinostatina e cromoproteína relacionada com cromoproteína (antibióticos cromomóforos), aclacinomisinas, actinomicina, autorramicina, azaserina, bleomicinas,

cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzininodilina, crominotina, dianorinodina, cromoproteína, cromoprotina, cetoprofina -oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluindo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina e desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, ácido mielodinamicina, marcelomicina, mitotoxina potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tais como metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU); análogos de ácido fólico, tais como denopterina, metotrexato, pteropterin, trimetrexato; análogos de purina tais como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tais como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; androgénios tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenais tais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico, como ácido frolínico; aceglatone; glicósido aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracil; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; um epotilona; etoglucido; nitrato de gálio; hidroxiiureia; lentinano; lonidamina;

maitansinóides como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etil-hidrazida; procarbazona; razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazônico; triaziquona; 2, 2', 2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannustustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxóides, por exemplo, paclitaxel e doxetaxel; clorambucil; gencitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina como cisplatina e carboplatina; vinblastina; platina; etoposídeo (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; novantrona; teniposido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometilormina (DMFO); retinoides tais como ácido retinóico; capecitabina; e sais, ácidos ou derivados farmacêuticamente aceitáveis de qualquer um dos anteriores. Também estão incluídos agentes anti-hormonais que agem para regular ou inibir a ação hormonal em tumores como anti-estrógenos e moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs), incluindo, por exemplo, tamoxifeno, raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LYI 17018, onapristona e toremifeno

(Fareston); inibidores da aromatase que inibem a enzima aromatase, que regula a produção de estrogênio nas glândulas supra-renais, como, por exemplo, 4 (5) - imidazóis, aminoglutetimida, acetato de megestrol, exemestano, formestano, fadrozol, vorozol, letrozol e anastrozol; e anti-androgios tais como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida e goserelina; e sais, ácidos ou derivados farmacêuticamente aceitáveis de qualquer um dos anteriores.

[146] Cada agente terapêutico em uma terapia combinada da invenção pode ser administrado sozinho ou em um medicamento (também aqui referido como uma composição farmacêutica) que compreende o agente terapêutico e um ou mais carreadores, excipientes e diluentes farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com prática farmacêutica padrão.

[147] Cada agente terapêutico em uma terapia combinada da invenção pode ser administrado simultaneamente (isto é, no mesmo medicamento), simultaneamente (isto é, em medicamentos separados administrados um após o outro em qualquer ordem) ou sequencialmente em qualquer ordem. A administração sequencial é particularmente útil quando os agentes terapêuticos na terapia combinada estão em diferentes formas de dosagem (um agente é um comprimido ou cápsula e outro agente é um líquido estéril) e/ou são administrados em diferentes esquemas de dosagem, por

exemplo, um quimioterápico que é administrado pelo menos diariamente e um bioterapêutico administrado com menos frequência, como uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas ou uma vez a cada três semanas e/ou administrado a diferentes partes do corpo, por exemplo, um agente terapêutico é administrado por via intratumoral e um agente terapêutico é administrado sistemicamente.

[148] Em modalidades particularmente preferidas, o talimogene laherparepvec é administrado antes da administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno. Em outras modalidades, o talimogene laherparepvec é administrado após a administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em outras modalidades, o talimogene laherparepvec é administrado simultaneamente com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[149] Em algumas modalidades, pelo menos um dos agentes terapêuticos na terapia combinada é administrado usando o mesmo regime de dosagem (dose, frequência e duração do tratamento) que normalmente é empregado quando o agente é usado como monoterapia para o tratamento do mesmo câncer. Em outras modalidades, o paciente recebe uma quantidade total menor de pelo menos um dos agentes terapêuticos na terapia

combinada do que quando o agente é usado como monoterapia, por exemplo, doses menores, doses menos frequentes e/ou menor duração do tratamento.

[150] Em certas modalidades, o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral. Em certas modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado parentericamente.

[151] Uma terapia de combinação da invenção pode ser usada antes ou após a cirurgia para remover um tumor e pode ser usada antes, durante ou após a terapia de radiação.

[152] Em algumas modalidades, uma terapia de combinação da invenção é administrada a um paciente que não foi tratado anteriormente com um agente bioterapêutico ou quimioterápico, isto é, é ingênuo ao tratamento de câncer. Em outras modalidades, a terapia de combinação é administrada a um paciente que não conseguiu obter uma resposta sustentada após a terapia anterior (por exemplo, após terapia com falha ou ineficaz com uma terapia anticâncer sistêmica que não é talimogene laherparepvec/pembrolizumabe), ou seja, é experiente no tratamento do câncer.

[153] Uma terapia de combinação da invenção é tipicamente usada para tratar um tumor que é grande o suficiente para ser encontrado por palpação ou por técnicas

de imagem bem conhecidas na técnica, tal como ressonância magnética, ultrassom ou tomografia computadorizada.

[154] A seleção de um regime de dosagem (também aqui referido como regime de administração) para uma terapia combinada da invenção depende de vários fatores, incluindo a taxa de renovação sérica ou tecidual da entidade, o nível de sintomas, a imunogenicidade da entidade e a acessibilidade das células, tecido ou órgão alvo no indivíduo a ser tratado. De preferência, um regime de dosagem maximiza a quantidade de cada agente terapêutico entregue ao paciente consistente com um nível aceitável de efeitos colaterais. Por conseguinte, a quantidade de dose e a frequência de dosagem de cada agente bioterapêutico e quimioterápico na combinação depende em parte do agente terapêutico específico, da gravidade do câncer a ser tratado e das características do paciente. Estão disponíveis orientações na seleção de doses apropriadas de anticorpos, citocinas e moléculas pequenas. Ver, por exemplo, Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, Reino Unido; Kresina (ed.) (1991) *Anticorpos Monoclonais, Citocinas e Artrite*, Marcel Dekker, Nova Iorque, NY; Bach (ed.) (1993) *Anticorpos Monoclonais e Terapia Peptídica em Doenças Autoimunes*, Marcel Dekker, Nova Iorque, NY; Baert et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348: 601-608; Milgrom et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341: 1966-1973; Slamon et al. (2001) *New Engl. J. Med.*



344: 783-792; Beniaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342: 613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348: 24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343: 1594-1602; Physicians 'Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57<sup>a</sup> Ed); Empresa de Economia Médica; ISBN: 1563634457; 57<sup>a</sup> edição (novembro de 2002). A determinação do regime de dosagem apropriado pode ser feita pelo clínico, por exemplo, usando parâmetros ou fatores conhecidos ou suspeitos na técnica para afetar o tratamento ou com previsão de afetar o tratamento, e dependerá, por exemplo, da história clínica do paciente (por exemplo, terapia anterior), o tipo e o estágio do câncer a ser tratado e os biomarcadores de resposta a um ou mais dos agentes terapêuticos na terapia combinada. A dose ideal para o pembrolizumabe em combinação com o talimogene laherparepvec pode ser identificada por aumento da dose ou descida da dose de um ou de ambos os agentes.

[155] A presente invenção também fornece um medicamento que compreende pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito acima, e um excipiente farmacologicamente aceitável para uso em combinação com talimogene laherparepvec para tratamento de um carcinoma hepatocelular primário, e/ou um câncer hepático secundário, tal como uma metástase de um câncer selecionado do grupo que

consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

[156] Em algumas modalidades, um medicamento compreendendo pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode ser fornecido como uma formulação líquida ou preparado reconstituindo um pó liofilizado com água estéril para injeção antes do uso. O documento WO 2012/135408 descreve a preparação de medicamentos líquidos e liofilizados compreendendo pembrolizumabe que são adequados para uso na presente invenção. Em algumas modalidades, um medicamento compreendendo pembrolizumabe é fornecido em um frasco de vidro que contém cerca de 100 mg de pembrolizumabe em 4 mL de solução. Cada 1 mL de solução contém 25 mg de pembrolizumabe e é formulado em: L-histidina (1,55 mg), polissorbato 80 (0,2 mg), sacarose (70 mg) e água para injeção, USP. A solução requer diluição para infusão intravenosa.

[157] Os agentes bioterapêuticos em uma terapia combinada da invenção podem ser administrados por infusão contínua ou por doses em intervalos de, por exemplo, diariamente, todos os dias, três vezes por semana, ou uma

vez por semana, a cada duas semanas, a cada três semanas, mensal, bimestral etc. Uma dose semanal total é geralmente de pelo menos 0,05 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 10 µg/kg, 100 µg/kg, 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg de peso corporal ou mais. Ver, por exemplo, Yang et al. (2003) New Engl. J. Med. 349: 427-434; Herold et al. (2002) New Engl. J. Med. 346: 1692-1698; Liu et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67: 451-456; Portielji et al. (20003) Cancer Immunol. Immunother. 52: 133-144.

[158] Em certas modalidades que empregam pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno, o regime de dosagem compreenderá a administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo na dose de 1, 2, 3, 5 ou 10 mg/kg em intervalos de cerca de 14 dias ( $\pm$  2 dias) ou cerca de 21 dias ( $\pm$  2 dias) ou cerca de 30 dias ( $\pm$  2 dias) durante todo o curso do tratamento. Em uma modalidade preferida, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é utilizado em uma dose de 200 mg (fixa) a cada 3 semanas.

[159] Em outras modalidades que empregam pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo na terapia de combinação, o regime de dosagem compreenderá a administração de pembrolizumabe, uma

variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo em uma dose de cerca de 0,005 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, com aumento da dose intra-paciente. Em outras modalidades de doses crescentes, o intervalo entre doses será progressivamente reduzido, por exemplo, cerca de 30 dias ( $\pm$  3 dias) entre a primeira e a segunda dose, cerca de 21 dias ( $\pm$  3 dias) entre a segunda e a terceira doses. Em certas modalidades, o intervalo de dosagem será de cerca de 21 dias ( $\pm$  3 dias), para doses subsequentes à segunda dose.

[160] Em certas modalidades, um indivíduo receberá uma dose parenteral, por exemplo, uma infusão intravenosa (IV) de um medicamento que compreende qualquer um dos pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[161] Em uma modalidade preferida da invenção, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado em um medicamento líquido a uma dose selecionada do grupo que consiste em 1 mg/kg a cada duas semanas (Q2W) ou a cada 14 dias (Q14D), 2 mg/kg Q2W ou Q14D, 3 mg/kg Q2W ou Q14D, 5 mg/kg Q2W ou Q14D, 10 mg Q2W ou Q14D, 1 mg/kg a cada três semanas (Q3W) ou a cada 21 dias (Q21D), 2 mg/kg Q3W ou Q21D, 3 mg/kg Q3W ou Q21D, 5 mg/kg Q3W ou Q21D, 10 mg Q3W ou Q21D e equivalentes de dose plana de qualquer uma dessas doses, ou seja, como 200 mg Q3W ou Q21D.

[162] Em algumas modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido em uma dosagem de cerca de 10 mg, cerca de 20 mg, cerca de 30 mg, cerca de 40 mg, cerca de 50 mg, cerca de 60 mg , cerca de 70 mg, cerca de 80 mg, cerca de 90 mg, cerca de 100 mg, cerca de 110 mg, cerca de 120 mg, cerca de 130 mg, cerca de 140 mg, cerca de 150 mg, cerca de 160 mg, cerca de 170 mg, cerca de 180 mg, cerca de 190 mg, cerca de 200 mg, cerca de 210 mg, cerca de 220 mg, cerca de 230 mg, cerca de 240 mg, cerca de 250 mg, cerca de 260 mg, cerca de 270 mg, cerca de 280 mg, cerca de 280 mg, cerca de 290 mg, cerca de 300 mg, cerca de 310 mg, cerca de 320 mg, cerca de 330 mg, cerca de 340 mg, cerca de 350 mg, cerca de 360 mg, cerca de 370 mg, cerca de 380 mg, cerca de 390 mg ou cerca de 400 mg.

[163] Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido em uma dosagem de cerca de 200 mg. Em outras modalidades exemplares, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é fornecido como um medicamento líquido que compreende 25 mg/ml de pembrolizumabe, 7% (p/v) de sacarose, 0,02% (p/v) de polissorbato 80 em tampão histidina 10 mM, pH 5,5.

[164] Em algumas modalidades, a dose selecionada de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno é administrada por infusão IV. Em uma modalidade, a dose selecionada de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada por infusão IV durante um período de tempo entre 25 e 40 minutos, ou cerca de 30 minutos.

[165] A presente invenção também fornece um medicamento que compreende talimogene laherparepvec e um excipiente farmacologicamente aceitável para uso em combinação com pembrolizumabe para o tratamento de um carcinoma hepatocelular primário e/ou um câncer hepático secundário, tal como uma metástase de um câncer selecionado do grupo consistindo em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma da mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma (incluindo melanoma uveal), câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras. O talimogene laherparepvec pode ser suspenso em um tampão fisiológico para injeção intratumoral.

[166] Em certas modalidades, o talimogene laherparepvec é fornecido a uma concentração de cerca de  $10^3$  unidades formadoras de placas/mL (PFU/mL), cerca de  $10^4$  PFU/mL, cerca

de  $10^5$  PFU/mL, cerca de  $10^5$  PFU/mL, cerca de  $10^6$  PFU/mL, cerca de  $10^7$  PFU/mL, cerca de  $10^8$  PFU/mL, cerca de  $10^9$  PFU/mL ou cerca de  $10^{10}$  PFU/mL. Em modalidades particulares, o talimogene laherparepvec é fornecido a uma concentração de cerca de  $10^6$  PFU/mL, cerca de  $10^7$  PFU/mL ou cerca de  $10^8$  PFU/mL.

[167] Em certas modalidades, o talimogene laherparepvec é administrado por injeção intratumoral em tumores injetáveis a uma dose de até cerca de 4,0 mL, de cerca de 5,0 mL, de cerca de 6,0 mL, de cerca de 6,0 mL, de cerca de 7,0 mL ou de cerca de 8 mL de  $10^6$  PFU/mL no dia 1 da semana 1, seguido de uma dose de até cerca de 4,0 mL, de cerca de 5,0 mL, de cerca de 6,0 mL, de cerca de 7,0 mL ou de cerca de 8 mL de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL no dia 1 de semanas 4 e 7, e a cada 3 semanas ( $\pm$  3 dias) a partir de então. O volume recomendado de talimogene laherparepvec a ser injetado no (s) tumor (s) depende do tamanho do (s) tumor (s) e seria prontamente aparente para um técnico no assunto, com base na divulgação aqui fornecida em vista do conhecimento na técnica.

[168] Todas as lesões razoavelmente injetáveis devem ser injetadas com o volume máximo de dosagem disponível em uma ocasião de dosagem individual. Em cada dia de tratamento, a priorização das injeções é recomendada da seguinte forma: qualquer novo tumor injetável que tenha aparecido desde a

última injeção; pelo tamanho do tumor, começando com o maior tumor; qualquer tumor anteriormente injetável que agora é injetável. As composições podem compreender uma ou mais substâncias selecionadas do grupo que consiste em um tampão, um antioxidante como ácido ascórbico, um polipeptídeo de baixo peso molecular (como aqueles com menos de 10 aminoácidos), uma proteína, um aminoácido, um carboidrato como glicose, sacarose ou dextrinas, um agente quelante como EDTA, glutathione, um estabilizador e um excipiente. Solução salina tamponada neutra ou solução salina misturada com albumina sérica específica são exemplos de diluentes apropriados. De acordo com os padrões apropriados da indústria, também podem ser adicionados conservantes tal como o álcool benzílico. A composição pode ser formulada como um liofilizado usando soluções de excipiente apropriadas (por exemplo, sacarose) como diluentes. Os componentes adequados são não tóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações utilizadas.

[169] Em algumas modalidades, o paciente é selecionado para tratamento com a terapia combinada da invenção se o paciente: (1) tiver confirmado histologicamente ou citologicamente BC, CRC, GEC (adenocarcinoma ou SCC), melanoma (incluindo melanoma uveal), NSCLC ou RCC com metástases hepáticas; (2) recebeu pelo menos um padrão anterior de tratamento anticâncer sistêmico para sua doença



localmente avançada ou metastática; e (3) possui tumores hepáticos mensuráveis adequados para injeção.

[170] Em outras modalidades, o paciente é selecionado para tratamento com a terapia combinada da invenção se o paciente: (1) tiver HCC com progressão conhecida da doença; e (2) possui tumores hepáticos mensuráveis adequados para injeção.

[171] Os medicamentos aqui descritos podem ser fornecidos como um kit que compreende um primeiro recipiente e um segundo recipiente e uma bula. O primeiro recipiente contém pelo menos uma dose de um medicamento compreendendo um pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, e o segundo recipiente contém pelo menos uma dose de talimogene laherparepvec. O kit pode opcionalmente compreender um folheto informativo, ou etiqueta, que inclui instruções para o tratamento de um paciente contra câncer usando os medicamentos. O primeiro e o segundo recipientes podem ser compostos da mesma ou de diferentes formas (por exemplo, frascos, seringas e frascos) e/ou materiais (por exemplo, plástico ou vidro). O kit pode ainda compreender outros materiais que podem ser úteis na administração dos medicamentos, tais como diluentes, filtros, bolsas e linhas intravenosas, agulhas e seringas. Em algumas modalidades preferidas do kit, as instruções afirmam que os medicamentos

se destinam ao uso no tratamento de um paciente com câncer hepático primário ou secundário.

#### Composições Farmacêuticas

[172] A invenção se refere às utilizações dos agentes acima descritos para tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos, como descrito *Infra*. Por conseguinte, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe e/ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e/ou o talimogene laherparepvec da presente invenção podem ser incorporados em composições farmacêuticas adequadas para administração. Tais composições compreendem tipicamente pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe e/ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou talimogene laherparepvec e um carreador farmacêuticamente aceitável. Como aqui utilizado, a linguagem "carreador farmacêuticamente aceitável" pretende incluir todo e qualquer solvente, meio de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e de retardamento da absorção, e similares, compatíveis com a administração farmacêutica. A utilização de tais meios e agentes para substâncias farmacêuticamente ativas é bem conhecida na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional é incompatível com o composto ativo, sua utilização nas composições é contemplada. Compostos ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

[173] Uma composição farmacêutica da invenção é formulada para ser compatível com a via de administração pretendida. Exemplos de vias de administração incluem administração parentérica, por exemplo, intravenosa, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular, transdérmica (tópica) e transmucosa. As soluções ou suspensões usadas para aplicação parentérica, intradérmica ou subcutânea podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, tal como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etilenodiaminotetracético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste da tonicidade tal como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, tal como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. A preparação parenteral pode ser encerrada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos para doses múltiplas de vidro ou plástico.

[174] As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (onde solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis.

Para administração intravenosa, IS, ICV e/ou TI, carreadores adequados incluem solução salina fisiológica, água bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em todos os casos, a composição deve ser estéril e deve ser fluida na medida em que exista facilidade de seringa. Deve ser estável nas condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservado contra a ação contaminante de microrganismos como bactérias e fungos. O carreador pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido, e similares) e suas misturas adequadas. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento como a lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersão e pelo uso de surfactantes. A prevenção da ação de microrganismos pode ser alcançada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e similares. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, poliálcoois tais como manitol, sorbitol, cloreto de sódio na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser conseguida incluindo na composição um agente que retarde a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[175] É especialmente vantajoso formular composições parentéricas na forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. A forma de unidade de dosagem como aqui utilizada se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o carreador farmacêutico necessário. A especificação para as formas unitárias de dosagem da invenção é ditada e diretamente dependente das características únicas do composto ativo e do efeito terapêutico específico a ser alcançado, e das limitações inerentes à técnica de composição de tal composto ativo para o tratamento de indivíduos.

[176] As composições farmacêuticas podem ser incluídas em um recipiente, embalagem ou dispensador, juntamente com instruções opcionais para administração.

[177] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas de várias maneiras, dependendo de o tratamento local ou sistêmico ser desejado e da área a ser tratada. A administração pode ser intratumoral ou parenteral. A administração parenteral inclui administração por gotejamento intravenoso, injeção subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular, administração intratecal ou intraventricular.

[178] E bases, tais como citrato de sódio, ascorbato de sódio e similares; é preferido o citrato de sódio.

[179] Em uma modalidade, doses unitárias ou doses medidas de uma composição que incluem pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou talimogene laherparepvec são dispensadas por um dispositivo implantado. O dispositivo pode incluir um sensor que monitora um parâmetro dentro de um indivíduo. Por exemplo, o dispositivo pode incluir uma bomba, como uma bomba osmótica e, opcionalmente, componentes eletrônicos associados.

[180] Será prontamente aparente para os técnicos no assunto que outras modificações e adaptações adequadas dos métodos descritos aqui podem ser feitas usando equivalentes adequados sem se afastar do escopo das modalidades divulgadas neste documento. Tendo agora descrito certas modalidades em detalhes, o mesmo será mais claramente entendido por referência ao exemplo a seguir, que é incluído apenas para fins ilustrativos e não pretende ser limitativo. Todas as patentes, pedidos de patente e referências aqui descritas são incorporadas por referência na sua totalidade para todos os fins.

#### EXEMPLO

**Exemplo 1. Ensaio multicêntrico aberto para avaliar a segurança da injeção intra-hepática de Talimogene**

**Laherparepvec em tumores hepáticos em combinação com Pembrolizumabe sistêmico**

[181] Um estudo de fase 1b/2 foi projetado em pacientes com carcinoma hepatocelular primário (HCC) ou metástases hepáticas (não HCC) combinando injeção intratumoral de talimogene laherparepvec com administração sistêmica do anticorpo anti-PD-1 pembrolizumabe.

Objetivos primários

[182] O objetivo primário da parte 1 é avaliar o volume e a concentração máximos tolerados, avaliados pela incidência de toxicidade limitante da dose (DLTs), da injeção intra-hepática de talimogene laherparepvec em tumores hepáticos e a concentração máxima tolerada de injeção intra-hepática de talimogene laherparepvec em tumores hepáticos em combinação com a administração sistêmica intravenosa (IV) de pembrolizumabe, separadamente, em indivíduos com metástases hepáticas (não HCC) e em indivíduos com HCC primário. Os objetivos primários da parte 2 são avaliar a eficácia e a segurança, avaliadas pela taxa de resposta objetiva (ORR) e pela incidência de DLT, respectivamente, da injeção intra-hepática de talimogene laherparepvec em combinação com a administração sistêmica IV de pembrolizumabe, separadamente, para cada Tipo de tumor não-HCC (adenocarcinoma da mama (BC), adenocarcinoma colorretal (CRC), câncer gastroesofágico (GEC; adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular (SCC)),

melanoma (como melanoma cutâneo ou uveal), câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e carcinoma de células renais de células claras (RCC)) com metástases hepáticas, bem como HCC primário.

Objetivos secundários

[183] Os objetivos secundários do estudo são os seguintes:

*A. Eficácia*

Parte 1:

[184] Avaliar a eficácia separadamente por monoterapia versus combinação com coortes combinadas para tumores não-HCC e HCC, conforme avaliado por: ORR, melhor resposta geral (BOR), taxa de resposta durável (DRR), duração da resposta (DOR), resposta em lesões injetadas e não injetadas, taxa de controle da doença (DCR), sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS).

Parte 2:

[185] Avaliar a eficácia em tipos de tumores individuais nos grupos não-HCC e HCC, conforme avaliado por: BOR, DRR, DOR, resposta em lesões injetadas e não injetadas, DCR, PFS e OS por tipo de tumor primário.

*B. Segurança (Partes 1 e 2)*

[186] Avaliar a segurança em cada coorte de monoterapia e combinação nos dois grupos da Parte 1, conforme avaliado pela incidência em indivíduos de eventos adversos emergentes



e relacionados ao tratamento. Avaliar a segurança separadamente para cada tipo de tumor na Parte 2, conforme avaliado pela incidência em indivíduos de eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento. Estimar a incidência de DNA talimogene detectável laherparepvec no sangue e na urina. Estimar a incidência de depuração do DNA talimogene laherparepvec do sangue e da urina. Estimar a taxa de detecção (por amostra) e a incidência (por indivíduo) do DNA e vírus talimogene laherparepvec na superfície do local de injeção talimogene laherparepvec, no exterior do curativo oclusivo e na mucosa oral. Estimar a incidência de talimogene laherparepvec na detecção de DNA em lesões suspeitas de origem herpética.

Ponto final primário

Parte 1:

[187] A incidência de DLTs com injeção intra-hepática de talimogene laherparepvec apenas nos tumores hepáticos e em combinação com a administração sistêmica IV de pembrolizumabe separadamente em indivíduos com tumores primários não-HCC e HCC.

Parte 2:

[188] ORR de acordo com os critérios de resposta imune modificados que simulam os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos versão 1.1 (irRC RECIST) com injeção intra-hepática de talimogene laherparepvec em tumores

hepáticos em combinação com administração sistêmica IV de pembrolizumabe separadamente por tipo de tumor (BC, CRC, GEC, melanoma, NSCLC, RCC e HCC) são avaliados. A incidência de DLTs para cada tipo de tumor é avaliada.

Pontos finais secundários

Eficácia (Parte 1):

[189] As respostas de ORR, BOR, DRR, DOR são avaliadas em lesões injetadas e não injetadas. DCR, PFS e OS são avaliados separadamente para tumores não-HCC e HCC em indivíduos recebendo terapia com talimogene laherparepvec ou terapia combinada com talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

Eficácia (Parte 2):

[190] BOR, DRR, DOR, resposta em lesões injetadas e não injetadas, DCR, PFS e OS por tipo de tumor primário (BC, CRC, GEC, melanoma, NSCLC, RCC e HCC).

Segurança (Partes 1 e 2):

[191] A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento e emergentes ao tratamento é avaliada para coortes de monoterapia e combinação nos dois grupos da Parte 1 e para cada tipo de tumor separadamente na Parte 2.

[192] A incidência de DNA detectável talimogene laherparepvec no sangue e na urina é medida. Também é medida a incidência de depuração do DNA talimogene laherparepvec do sangue e da urina. A incidência do indivíduo e a taxa de

detecção da amostra do DNA e vírus talimogene laherparepvec são determinadas na superfície do local da injeção, no exterior do curativo oclusivo e na mucosa oral. É realizada a incidência em indivíduos da detecção de DNA talimogene laherparepvec em lesões suspeitas de origem herpética.

Projeto de estudo

[193] Este é um estudo de fase 1b/2, multicêntrico, aberto para avaliar a segurança do talimogene laherparepvec injetado intra-hepaticamente em tumores hepáticos com progressão conhecida apenas e em combinação com a administração sistêmica IV de pembrolizumabe, em indivíduos com metástases de fígado não HCC de BC, CRC, GEC, melanoma, NSCLC, RCC e indivíduos com HCC. O estudo consiste em 2 partes e 2 grupos, e a Parte 2 inclui 2 etapas.

[194] O objetivo da Parte 1 é avaliar a segurança da injeção intra-hepática de talimogene laherparepvec apenas em tumores hepáticos e em combinação com pembrolizumabe administrado sistemicamente para as coortes não-HCC (Grupo A) e HCC (Grupo B) separadamente (Tabela 1). Nas coortes de monoterapia (Coortes 1-4), a segurança de administrar concentrações crescentes ( $10^7$  unidades formadoras de placas (PFU)/mL ou  $10^8$  PFU/mL) e volumes (máximo de até 4 mL ou 8 mL) de talimogene laherparepvec será determinado usando um projeto padrão 3 + 3. A concentração inicial de talimogene laherparepvec em todas as coortes é sempre de  $10^6$  PFU/mL. A

Coorte 1 do Grupo B será iniciada somente após a segurança ter sido estabelecida na Coorte 1 do Grupo A.

[195] As coortes combinadas (coortes 5 e 6) na parte 1 determinarão a segurança da administração de injeção intra-hepática de talimogene laherparepvec a  $10^7$  PFU/mL ou  $10^8$  PFU/mL sequencialmente (volume de até 4 mL para ambas as doses) em combinação com sistêmica Administração intravenosa de pembrolizumabe (200 mg) (tabela 1). Um projeto de intervalo de probabilidade de toxicidade modificado (mTPI) será usado para determinar a segurança nas coortes de combinação.

Coortes na Parte 1	Volume de talimogene laherparepvec (mL)	Concentração inicial de Talimogene Laherparepvec (PFU/mL)	Segunda e subsequente concentração de Talimogene Laherparepvec (PFU/mL)	Dose de pembrolizumabe (mg)
1	4	$10^6$	$10^7$	n/a
2	4	$10^6$	$10^8$	n/a
3	8	$10^6$	$10^8$	n/a
4 <sup>a</sup>	8	$10^6$	$10^7$	n/a
5	4	$10^6$	$10^7$	200
6	4	$10^6$	$10^8$	200

[196] Tabela 1. Resumo das coortes da parte 1. DLT: toxicidade limitante da dose; n/a = não aplicável; PFU: unidade formadora de placas. <sup>a</sup>Coorte será aberta apenas se uma dessas condições for atendida: 1) DLT  $\geq$  33% na Coorte 2; 2) DLT  $\geq$  33% na dose da Coorte 3 e Parte 2 para talimogene laherparepvec ainda não determinado; ou 3) DLT  $\geq$  33% na

concentração da Coorte 3 e Parte 2 para talimogene laherparepvec é determinado como  $10^7$  PFU/mL.

[197] Depois que a concentração máxima tolerada (MTC) é determinada a partir das coortes 5 e 6, a Parte 2 será aberta para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento combinado nos respectivos tipos de tumores (seis tipos de tumores não-HCC no grupo A e HCC tipo no Grupo B) com a concentração máxima tolerada (MTC) de talimogene laherparepvec, conforme determinado nas Coortes 5 e 6, em combinação com pembrolizumabe sistêmico. O momento da abertura da Parte 2 para os não-HCC (Grupo A) e HCC (Grupo B) será baseado em quando o MTC para talimogene laherparepvec (coortes de combinação) for determinado para os respectivos Grupos. O Talimogene laherparepvec será usado com um volume máximo de 4 mL (ou até 8 mL se a segurança da administração de 8 mL for estabelecida a partir das coortes de monoterapia 3 e 4 no momento da abertura da Parte 2). Se a segurança da administração de até 8 mL das coortes de monoterapia não for estabelecida no momento da abertura da Parte 2, os indivíduos recém-inscritos na Parte 2 poderão receber até 8 mL no máximo, se e quando, segurança da administração 8 mL em monoterapia é estabelecido.

[198] A parte 2 consiste em um projeto de dois estágios para avaliar a eficácia e a segurança do talimogene laherparepvec em combinação com o pembrolizumabe sistêmico.

A eficácia e a segurança serão avaliadas em cada um dos seis tipos de tumores não-HCC do Grupo A separadamente. Da mesma forma, a eficácia e a segurança do tratamento combinado serão determinadas para os indivíduos com HCC do Grupo B. A análise primária da eficácia incluirá indivíduos que receberão qualquer volume de talimogene laherparepvec.

Tamanho da amostra:

[199] Prevê-se que o número total de indivíduos que participem das partes 1 e 2 do estudo seja de aproximadamente 3 a 244 indivíduos (aproximadamente 3 a 104 indivíduos na parte 1; aproximadamente 70 a 147 indivíduos na parte 2). Essa estimativa inclui aproximadamente 147 indivíduos do Conjunto de Análise Completa que recebem o tratamento combinado nas Partes 1 e 2 e até 48 indivíduos avaliáveis para DLT das coortes de monoterapia da Parte 1. A eficácia da Parte 2 incluirá todos os indivíduos tratados; portanto, indivíduos não avaliáveis de toxicidade limitadora de dose não serão substituídos na Parte 2.

Resumo dos Critérios de Elegibilidade do Indivíduo

Critérios de inclusão chave:

[200] Os indivíduos devem ter idade  $\geq 18$  anos no momento do consentimento informado. Eles devem ter BC, CRC, GEC, GEC, melanoma, NSCLC ou CCR confirmados histologicamente ou citologicamente com metástases hepáticas ou HCC. Indivíduos não-HCC devem ter recebido pelo menos 1 terapia anticâncer

sistêmica padrão de atendimento para sua doença localmente avançada ou metastática. Para as coortes combinadas (Coortes 5 e 6 na Parte 1) e Parte 2, indivíduos com melanoma metastático ou NSCLC não precisam ter recebido terapia prévia. Os indivíduos devem ter tumores hepáticos mensuráveis adequados para injeção. O status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (ECOG) deve ser 0 ou 1 e a expectativa de vida deve ser de aproximadamente 5 meses ou mais. É necessária uma função hematológica, renal, hepática e de coagulação adequada. Os testes de função hepática podem ser levemente anormais, mas dentro dos parâmetros definidos na Seção 4.1.1. A pontuação de Child Pugh deve ser de A a B7.

Critérios de exclusão chave:

[201] Os indivíduos não devem ser candidatos a cirurgia hepática ou terapia loco regional de tumores hepáticos com intenção curativa ou terapia anticâncer sistêmica planejada. Não se deve estimar que os tumores hepáticos invadam aproximadamente mais de um terço do fígado. A terapia dirigida ao tumor hepático, a cirurgia hepática, a terapia baseada em anticorpos ou a imunoterapia não devem ter sido realizadas < 28 dias, quimioterapia < 21 dias e terapia de moléculas pequenas ou terapia hormonal < 14 dias antes da inscrição. Os indivíduos não devem ter metástase no sistema nervoso central (SNC) ou meningite carcinomatosa ou, se

houver metástase no SNC, devem ter metástases cerebrais tratadas estáveis de BC, NSCLC, RCC, CRC ou melanoma. Os indivíduos não devem ter doença auto-imune sintomática ou ser imunossuprimidos. Eles não devem ter histórico de transplante de órgãos sólidos. Para não-HCC, não deve haver infecção aguda ou crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) ou pelo vírus da hepatite C (HCV). Para HCC com infecção prévia por hepatite B e/ou C, a carga viral de HBV e/ou HCV por reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) deve ser indetectável e eles não devem ter recebido tratamento recente em 12 semanas para HBV ou HCV com certas medicações antivirais. Não deve haver invasão intravascular macroscópica de tumores na veia porta principal, veia hepática ou veia cava. Os indivíduos não devem: ter lesões cutâneas herpéticas ativas ou complicações prévias de infecção herpética (por exemplo, ceratite herpética ou encefalite); requer tratamento com um medicamento anti-herpético; receberam vacinação contra vírus vivos dentro de 30 dias do início do tratamento planejado; faça terapia prévia com talimogene laherparepvec, vírus oncolíticos ou vacina contra tumores. Eles não devem exigir tratamento concomitante com varfarina. Os indivíduos da coorte de tratamento combinado não devem ter: histórico ou evidência de psiquiatria, abuso de substâncias ou qualquer outro distúrbio clinicamente significativo; efeitos tóxicos da



quimioterapia anterior mais recente não resolvida para grau 1 ou menos (exceto alopecia); recebeu uma transfusão de produtos sanguíneos dentro de 28 dias antes da inscrição no estudo; ou outra terapia contra câncer esperada durante o estudo, com exceção da radiação local no local do osso ou de outras metástases para tratamento paliativo. Os indivíduos do sexo masculino com potencial reprodutivo no tratamento combinado devem estar dispostos a usar métodos aceitáveis de contracepção eficaz durante o tratamento e até 4 meses após a última dose de pembrolizumabe.

Produto em Investigação

[202] O talimogene laherparepvec será administrado por injeção guiada por imagem (por ultrassom (US) ou tomografia computadorizada (TC)) apenas em lesões hepáticas injetáveis. As concentrações e volumes de dosagem serão determinados durante o aumento da dose na Parte 1. A concentração inicial para todos os indivíduos será de  $10^6$  PFU/mL. Vinte e um (+ 3) dias depois, serão administrados  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL. As doses subsequentes serão administradas a cada 21 dias (Q21D;  $\pm 3$  dias) a partir de então. O volume será de até 4 mL ou 8 mL. Podem ser administradas até 6 doses de talimogene laherparepvec (incluindo dose de  $10^6$  PFU/mL), e existe uma opção do investigador para continuar por até 6 doses adicionais Q21D ( $\pm 3$  dias). O talimogene laherparepvec será fornecido nas concentrações de  $10^6$  PFU/mL ou  $10^8$  PFU/mL.

Pembrolizumabe

[203] O pembrolizumabe na dose de 200 mg será administrado a cada 3 semanas (Q3W;  $\pm$  3 dias) usando infusão IV de 30 minutos. Quando o talimogene laherparepvec e o pembrolizumabe são administrados no mesmo dia, o talimogene laherparepvec deve ser administrado primeiro, se possível.

[204] Os indivíduos podem receber até 35 ciclos (aproximadamente 24 meses) com pembrolizumabe. Durante esse período, os indivíduos podem continuar até a doença progressiva (PD) pelo irRC-RECIST modificado, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento, decisão do médico de interromper a terapia do indivíduo ou decisão do patrocinador de encerrar o estudo. A descontinuação do tratamento pode ser considerada em indivíduos que atingiram uma resposta completa confirmada (CR) que foram tratados por pelo menos 8 ciclos (24 semanas) com pembrolizumabe e tiveram pelo menos 2 ciclos de pembrolizumabe além da data em que o CR inicial foi declarado.

Procedimentos

Avaliações específicas de doenças:

[205] As seguintes avaliações específicas da doença são realizadas: (1) biópsia de tumor hepático, a menos que já tenha sido realizado como padrão de atendimento; (2) avaliação radiográfica do tumor; (3) documentação de

medicações concomitantes; e (4) revisão de eventos adversos, eventos relacionados a doenças e eventos adversos graves.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Método para tratar um câncer em um indivíduo, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

2. Método para tratar um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário (HCC).

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que

consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágicas, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe,

da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias, e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente.

13. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

14. Método para tratar um câncer em um indivíduo que é pouco responsivo à terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

em que o padrão de tratamento anticâncer sistêmico não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe, e

em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

15. Método para tratar um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo que é pouco responsivo à terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido

método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

em que a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 14 a 17, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 14 a 17, **caracterizado** pelo fato de que o



pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

20. Método para tratar um câncer em um indivíduo que progrediu durante a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

em que a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe, e

em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

21. Método para tratar um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo que progrediu durante a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

em que a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 20 a 23, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 20 a 23, **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

26. Método para tratar um câncer em um indivíduo que é resistente à terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

em que a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe, e

em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

27. Método para tratar um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo que é resistente à terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

em que a terapia anticâncer sistêmica padrão de atendimento não compreende a terapia combinada de talimogene laherparepvec/pembrolizumabe.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático primário é um carcinoma hepatocelular primário.

29. Método, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 29, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 29, **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

32. Método para tratar um câncer em um indivíduo, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec por via intratumoral como dose inicial seguida de uma ou mais doses secundárias; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo sistemicamente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

33. Método para tratar um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo:

talimogene laherparepvec por via intratumoral como dose inicial seguida de uma ou mais doses secundárias; e

pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo sistemicamente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

34. Método, de acordo com a reivindicação 32 ou 33, **caracterizado** pelo fato de que as doses secundárias são administradas a cada três semanas (Q3W).

35. Método, de acordo com a reivindicação 32 ou 33, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose

secundária de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e em Q3W daí em diante.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4, e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 7, e Q3W daí em diante.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada a uma dose de  $10^6$  unidades formadoras de placas (PFU)/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas a uma dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial e as doses secundárias são de até cerca de 4 mL ou cerca de 8 mL.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma de até cerca de 4 mL.

40. Método, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma de até cerca de 8 mL.

41. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas em uma dose de cerca de 200 mg.

42. Talimogene laherparepvec **caracterizado** pelo fato de que é para uso no tratamento de um câncer em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

43. Pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo **caracterizado** pelo fato de que é para uso no tratamento de um câncer em um indivíduo em combinação com talimogene laherparepvec, em o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico,

carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.

44. Talimogene laherparepvec **caracterizado** pelo fato de que é para uso no tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

45. Pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo **caracterizado** pelo fato de que é para uso no tratamento de um câncer hepático primário ou secundário em um indivíduo em combinação com talimogene laherparepvec.

46. Uso conforme definido na reivindicação 44 ou 45 **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático primário é um HCC.

47. Uso conforme definido na reivindicação 44 ou 45 **caracterizado** pelo fato de que o câncer hepático secundário é uma metástase de um câncer selecionado do grupo que consiste em carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma colorretal, adenocarcinoma gastroesofágico, carcinoma de células escamosas gastroesofágico, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma de células renais de células claras.



48. Uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 42 a 47 **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo por via intratumoral.

49. Uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 42 a 47 **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente ao indivíduo.

50. Uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 42 a 47 **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado ao indivíduo antes da administração do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

51. Uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 42 a 47, **caracterizado** pelo fato de que uma redução no tamanho do tumor injetado ocorre após a administração de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

52. Uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 42 a 47 **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

53. Uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 42 a 47 **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias.

54. Uso conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 42 a 47 **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado sequencialmente como uma dose inicial seguida por uma ou mais doses secundárias e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sequencialmente e concomitantemente com uma ou mais doses secundárias de talimogene laherparepvec.

55. Uso, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizado** pelo fato de que o talimogene laherparepvec é administrado por via intratumoral e em que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistemicamente.

56. Uso, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizado** pelo fato de que talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, a variante pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administrados por via intratumoral.

57. Uso, de acordo com a reivindicação 55 ou 56, **caracterizado** pelo fato de que as doses secundárias são administradas Q3W.

58. Uso, de acordo com a reivindicação 55 ou 56, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 1 e uma dose secundária de talimogene laherparepvec é administrada no dia 1 da semana 4, no dia 1 da semana 7 e em Q3W daí em diante.

59. Uso, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 da semana 4 e uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada no dia 1 de semana 7 e Q3W daí em diante.

60. Uso, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de talimogene laherparepvec é administrada na dose de  $10^6$  PFU/mL e as doses secundárias de talimogene laherparepvec são administradas na dose de  $10^7$  ou  $10^8$  PFU/mL.

61. Uso, de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial e as doses secundárias são de até cerca de 4 mL ou cerca de 8 mL.

62. Uso, de acordo com a reivindicação 61, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma de até cerca de 4 mL.

63. Uso, de acordo com a reivindicação 61, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial e/ou as doses secundárias são cada uma de até cerca de 8 mL.

64. Uso, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que a dose inicial de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada a uma dose de cerca de 200 mg e as doses secundárias de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas em uma dose de cerca de 200 mg.

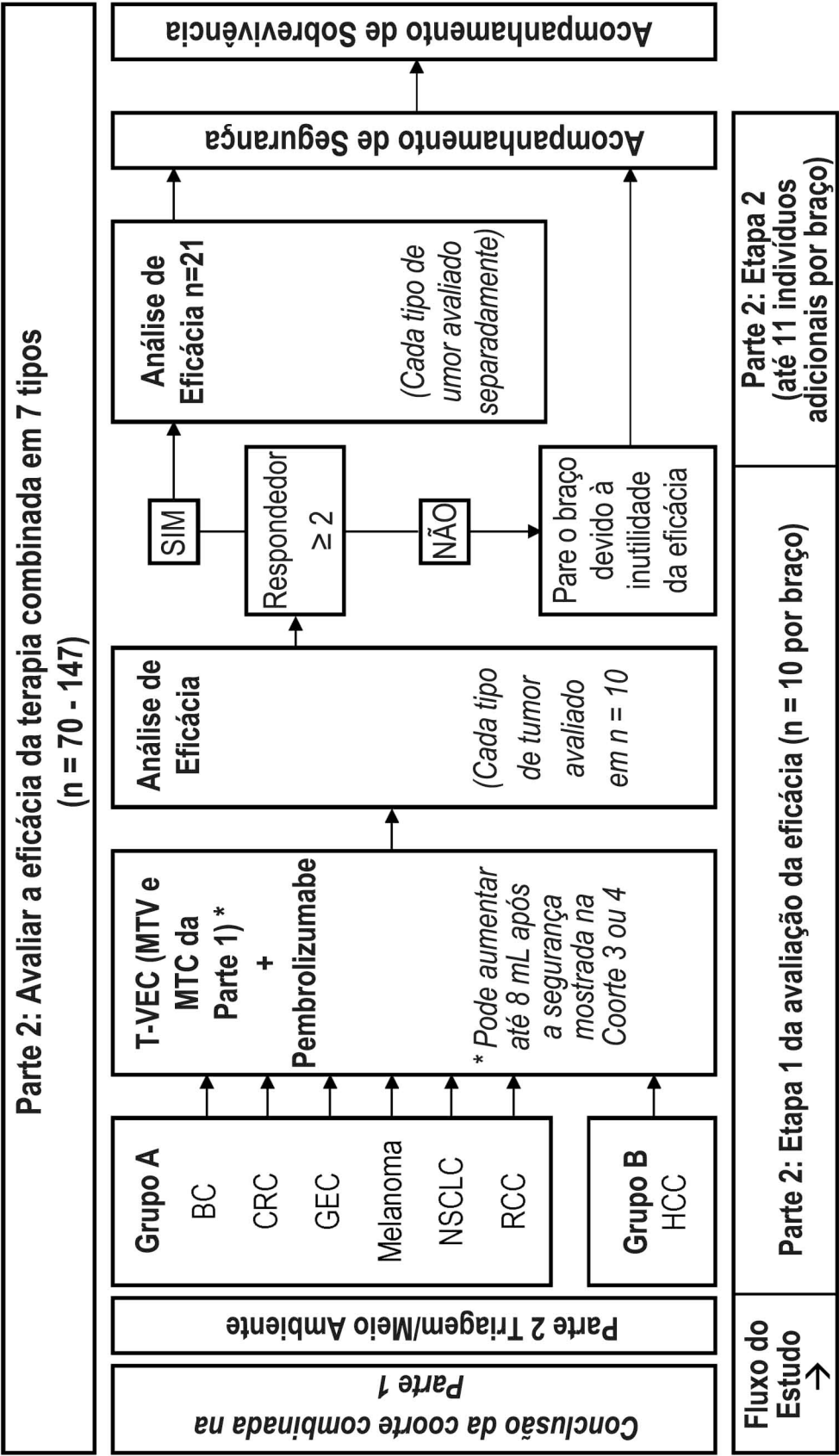


DLT = toxicidade limitante da dose



**Fig. 2**

DLT = toxicidade limitante da dose



**Fig. 3**

Resumo da Patente de Invenção para: **"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS  
PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE FÍGADO"**

São fornecidos métodos e composições para o tratamento de cânceres hepáticos primários e/ou cânceres hepáticos secundários usando uma combinação de talimogene laherparepvec e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.



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

### **Código de Controle**

Campo 1



Campo 2



### **Outras Informações:**

- Nome do Arquivo: Listagem de Sequências L.25.002.PI-BR.txt
- Data de Geração do Código: 15/04/2020
- Hora de Geração do Código: 16:11:59
- Código de Controle:
  - Campo 1: F505528522F07E30
  - Campo 2: 6B9FB47644A96F70