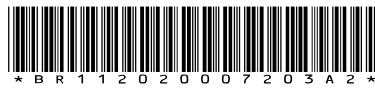




República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020007203-6 A2



\* B R 1 1 2 0 2 0 0 0 7 2 0 3 A 2 \*

(22) Data do Depósito: 12/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 20/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

(51) Int. Cl.: A61K 31/519; A61K 39/395; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/10/2017 US 62/571,870.

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

(72) Inventor(es): ZACHARY ZIMMERMAN; XIAOHONG ALICIA ZHANG; PETER CHRISTOPHER HOLLAND; JANET FRANKLIN; GREGORY FRIBERG.

(86) Pedido PCT: PCT US2018055667 de 12/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO/2019/075366 de 18/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 09/04/2020

(57) Resumo: São fornecidos métodos e composições para o tratamento de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) usando uma combinação de blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

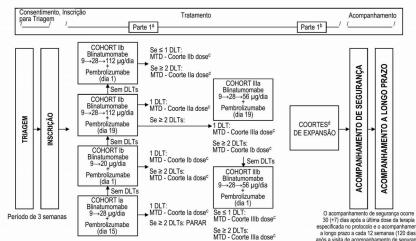


Fig. 1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:  
**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES"**

**PEDIDO RELACIONADO**

[001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório dos EUA No. 62/571.870, depositado em 13 de outubro de 2017, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade para todos os fins.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[002] A presente invenção se refere ao campo da terapêutica contra o câncer. Em particular, a presente invenção se refere ao tratamento de linfoma difuso de células B grandes recidivadas ou refratárias (DLBCL) usando uma terapia de combinação compreendendo blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno.

**ANTECEDENTES**

[003] A incidência anual de linfoma não Hodgkin (NHL) na Europa e nos EUA é estimada em 15 a 20 casos/100.000 (Fisher e Fisher, 2004). O DLBCL é a neoplasia linfoide mais comum em adultos, sendo responsável por 31% de todos os NHL nos países ocidentais e 37% de todos os tumores de células B em todo o mundo (projeto de classificação da NHL, Blood 1997; Swerdlow et al, classificação da OMS 2016). O pico de incidência de DLBCL ocorre na sétima década (Martelli et al,

2013), com incidências aumentando de 0,3/100.000/ano (35-39 anos) para 26,6/100.000/ano (80-84 anos; Morgan et al, 1997).

[004] De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), o DLBCL corresponde a um grupo de neoplasias linfoïdes compostas por células grandes com núcleos vesiculares, nucléolos proeminentes, citoplasma basofílico e uma taxa de proliferação incomumente alta. O linfoma difuso de células B grandes é biologicamente e clinicamente heterogêneo, com subgrupos definidos por morfologia, imunofenótipo, alterações genéticas e padrões de transcrição. Embora a maioria dos casos surja de novo, alguns são progressão ou transformação de linfoma menos agressivo, por exemplo, leucemia linfocítica crônica ou linfoma folicular (Hartge e Wang, 2004). Apesar dessa heterogeneidade, e com exceção do DLBCL do sistema nervoso central primário (CNS), o DLBCL geralmente é tratado de maneira semelhante (Gisselbrecht et al, 2010).

[005] No geral, os DLBCLs são malignidades agressivas, mas potencialmente curáveis. A taxa de cura é particularmente alta em pacientes com doença limitada, com sobrevida livre de progressão (PFS) em 5 anos, variando de 80 a 85%. Pacientes com doença avançada ou sintomática apresentam um PFS em 5 anos de aproximadamente 50%.

[006] A escolha do tratamento de primeira linha para pacientes com DLBCL é baseada no escore individual do IPI e

na idade. Isso leva a três grandes subgrupos de pacientes com DLBCL: pacientes idosos ( $> 60$  anos, aaIPI = 0-3), pacientes jovens com baixo risco ( $\leq 60$  anos, aaIPI = 0-1) e pacientes jovens com alto risco ( $\leq 60$  anos, aaIPI = 2-3; Martelli et al, 2013). Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) administrada a cada 14 ou 21 dias é a pedra angular da terapia de primeira linha para DLBCL (Zelenetz et al, 2016; Tilly et al, 2015), particularmente em pacientes idosos e mais jovens pacientes com características de baixo risco. Para pacientes idosos, a introdução de uma "pré-fase" consistindo em vincristina e prednisona pode ajudar a reduzir as toxicidades. Pacientes mais jovens, com características de baixo risco, também podem ser tratados com rituximabe, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina e prednisona (RACVBP) sem radioterapia ou R-CHOP21 com radioterapia para doenças volumosas. Pacientes jovens com alto risco representam o maior desafio atual no tratamento da linha de frente do DLBCL. Cerca de 30% desses pacientes são refratários ao R-CHOP da linha de frente. Várias opções além do R-CHOP estão sendo consideradas, incluindo a inscrição em ensaios clínicos ou o uso de altas doses de quimioterapia com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Atualmente, o TCTH autólogo é recomendado apenas em pacientes elegíveis com DLBCL que não

obtiveram resposta completa (RC) após quimioterapia de primeira linha ou em pacientes com recidiva quimiossensível (Barosi et al, 2005).

[007] Apesar das melhorias observadas desde a introdução do rituximabe nos tratamentos de linha de frente, a recidiva é observada em 10–20% dos pacientes com baixo IPI e 30–50% nos pacientes com alto IPI. Atualmente, vários regimes de recuperação são usados no r/r DLBCL. O estudo CORAL não demonstrou diferenças nas taxas de resposta ao usar rituximabe, ifosfamida, carboplatina, etoposídeo (RICE) ou rituximabe, dexametasona, citarabina (também conhecida como Ara-C) e cisplatina (R-DHAP), seguidos por TCTH autólogo, com uma taxa de resposta geral (ORR) de 63%. Um terço dos pacientes não respondeu à quimioterapia e apenas metade foi capaz de proceder ao TCTH autólogo. Os resultados foram particularmente ruins para pacientes que receberam rituximabe antes ou recidivaram dentro de 1 ano após o diagnóstico (Gisselbrecht et al, 2010). O TCTH alogênico é considerado para um grupo seletivo de pacientes com DLBCL recidivada (Friedberg, 2011). No entanto, este tratamento está associado a uma alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento (até ~ 25%).

[008] Para pacientes que têm uma resposta inadequada ou que não são candidatos a regimes intensivos de resgate ou TCTH, o prognóstico é ruim sem um padrão de

atendimento definido. Existe uma necessidade clara na técnica de novos métodos e composições para o tratamento de DLBCL.

## **SUMÁRIO**

[009] A presente divulgação é baseada na descoberta de que a terapia de combinação compreendendo blinatumomabe e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno é útil no tratamento de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

[0010] Por conseguinte, em um aspecto, é fornecido um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo e administrando pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno ao indivíduo.

[0011] Em certas modalidades exemplares, o DLBCL é refratário à terapia anterior ou é recidivado após terapia anterior.

[0012] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado ao indivíduo sistemicamente, por exemplo, por infusão intravenosa contínua (CIVI). Em outras modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado ao indivíduo sistemicamente, por exemplo, por IV.

[0013] Em certas modalidades exemplares, uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo antes da administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno ou concomitante com a administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0014] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado diariamente. Em certas modalidades exemplares, uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada aproximadamente 21 dias após a primeira dose do pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em certas modalidades exemplares, uma ou mais doses secundárias adicionais de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas aproximadamente a cada 21 dias.

[0015] Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado a uma dose de cerca de 200 mg. Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado

a uma dose inicial de pelo menos cerca de 9 µg. Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose de manutenção de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg.

[0016] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado em um primeiro ciclo de tratamento, seguido por um ciclo sem tratamento, seguido por um ou mais ciclos de consolidação.

[0017] Em certas modalidades exemplares, o primeiro ciclo de tratamento é entre cerca de 49 e cerca de 63 dias. Em certas modalidades exemplares, o primeiro ciclo de tratamento é de cerca de 56 dias.

[0018] Em certas modalidades exemplares, o ciclo sem tratamento está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias. Em certas modalidades exemplares, o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias.

[0019] Em certas modalidades exemplares, os um ou mais ciclos de consolidação são cada um entre cerca de 14 e cerca de 28 dias. Em certas modalidades exemplares, os um ou mais ciclos de consolidação são cada um cerca de 21 dias.

[0020] Em certas modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno é administrada ao indivíduo no dia 1.

Em outras modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 15. Em ainda outras modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 19.

[0021] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 1 a 7 e administrando uma dose inicial de cerca de 200 mg pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno do indivíduo no dia 1 do tratamento, e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação a antígeno aproximadamente a cada 21 dias.

[0022] Em certas modalidades exemplares, o método compreende ainda administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao

indivíduo em cada um dos dias de tratamento 8 a 14 e, opcionalmente, uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou um blinatumomabe variante para o indivíduo em cada um dos dias de tratamento 22 a 56 ou uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias de tratamento 15 a 56. Em outras modalidades exemplares, o método compreende ainda a administração de uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 8 a 56.

[0023] Em certas modalidades exemplares, o método compreende ainda um ciclo sem tratamento no qual blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe não é administrado ao indivíduo por cerca de 14 a 28 dias, opcionalmente em que o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias e/ou compreendendo ainda um ou mais ciclos consolidados em que cerca de 29 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe são administrados ao indivíduo diariamente por cerca de 14 e 28 dias. Em outras modalidades exemplares, os um ou mais ciclos consolidados são cada um cerca de 21 dias.

[0024] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um

primeiro ciclo de tratamento e a administração de uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 15 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias, é fornecido.

[0025] Em certas modalidades exemplares, o método compreende ainda administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 8 a 56.

[0026] Em certas modalidades exemplares, o método compreende ainda um ciclo sem tratamento, no qual blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe não é administrado ao indivíduo por cerca de 14 a 28 dias, opcionalmente, em que o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias e/ou compreendendo ainda um ou mais ciclos consolidados em que cerca de 29 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe são administrados ao indivíduo diariamente por cerca de 14 e 28 dias. Em outras modalidades exemplares, os um ou mais ciclos consolidados são cada um cerca de 21 dias.

[0027] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo que compreende a administração de uma

dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento e a administração de uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação a antígeno do indivíduo no dia 19 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação a antígeno aproximadamente a cada 21 dias, é fornecido.

[0028] Em certas modalidades exemplares, o método compreende administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento, administrando opcionalmente uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 22 a 56 do primeiro ciclo de tratamento ou administrar uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro ciclo de tratamento. Em outras modalidades exemplares, o método compreende administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 56 do primeiro ciclo de tratamento.

[0029] Em certas modalidades exemplares, o método compreende ainda um ciclo sem tratamento, no qual blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe não é administrada ao indivíduo por cerca de 14 a 28 dias, opcionalmente em que o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias e/ou compreendendo ainda um ou mais ciclos consolidados em que cerca de 29 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe são administrados ao indivíduo diariamente por cerca de 14 e 28 dias. Em outras modalidades exemplares, os um ou mais ciclos consolidados são cada um cerca de 21 dias.

[0030] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 56 do primeiro ciclo de tratamento e administrando uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo em tratamento dia 1, e é fornecida uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

[0031] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo que compreende, administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento, uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro ciclo de tratamento e administração de uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do indivíduo no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, um pembrolizumabe é fornecido uma variante ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

[0032] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento, uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou

de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro tratamento ciclo, e administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do indivíduo no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou é fornecido um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

[0033] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 56 do primeiro ciclo de tratamento e administrando uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação a antígeno ao indivíduo no dia 15 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

[0034] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de uma

dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 do primeiro ciclo de tratamento, uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro tratamento ciclo, e administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 19 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou é fornecido um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

[0035] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo compreendendo a administração de uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 do primeiro ciclo de tratamento, uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro tratamento ciclo, e administrar

uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 19 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou é fornecido um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

[0036] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo que compreende administrar uma dose de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo diariamente, começando no dia do tratamento 1, e administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias, começando no dia 1 do tratamento.

[0037] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo que compreende administrar uma dose de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo diariamente, começando no dia do tratamento 1, e administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias, começando no dia 15 de tratamento.

[0038] Em outro aspecto, um método de tratamento de DLBCL em um indivíduo que compreende administrar uma dose de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo diariamente, começando no dia do tratamento 1, e administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias, começando no dia do tratamento 19.

[0039] Em outro aspecto, é fornecido blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[0040] Em outro aspecto, é fornecido pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe.

[0041] Em certas modalidades exemplares, o DLBCL é refratário à terapia anterior ou é recidivado após terapia anterior.

[0042] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado ao indivíduo sistemicamente, por exemplo, por infusão

intravenosa contínua (CIVI). Em outras modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado ao indivíduo sistemicamente, por exemplo, por IV.

[0043] Em certas modalidades exemplares, uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo antes da administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno ou concomitante com a administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0044] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado diariamente. Em certas modalidades exemplares, uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada aproximadamente 21 dias após a primeira dose do pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em certas modalidades exemplares, uma ou mais doses secundárias adicionais de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas aproximadamente a cada 21 dias.

[0045] Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado a uma dose de cerca de 200 mg. Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose inicial de pelo menos cerca de 9 µg. Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose de manutenção de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg.

[0046] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado em um primeiro ciclo de tratamento, seguido por um ciclo sem tratamento, seguido por um ou mais ciclos de consolidação.

[0047] Em certas modalidades exemplares, o primeiro ciclo de tratamento é entre cerca de 49 e cerca de 63 dias. Em certas modalidades exemplares, o primeiro ciclo de tratamento é de cerca de 56 dias.

[0048] Em certas modalidades exemplares, o ciclo sem tratamento está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias. Em certas modalidades exemplares, o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias.

[0049] Em certas modalidades exemplares, os um ou mais ciclos de consolidação são cada um entre cerca de 14 e cerca de 28 dias. Em certas modalidades exemplares, os um ou mais ciclos de consolidação são cada um cerca de 21 dias.

[0050] Em certas modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 1. Em outras modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 15. Em ainda outras modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 19.

[0051] Em outro aspecto, é fornecido um medicamento que compreende blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno.

[0052] Em outro aspecto, é fornecido um medicamento que compreende pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação a antígeno para

uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe.

[0053] Em certas modalidades exemplares, o DLBCL é refratário à terapia anterior ou é recidivado após terapia anterior.

[0054] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado ao indivíduo sistematicamente, por exemplo, por infusão intravenosa contínua (CIVI). Em outras modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado ao indivíduo sistematicamente, por exemplo, por IV.

[0055] Em certas modalidades exemplares, uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo antes da administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno ou concomitante com a administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0056] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado diariamente. Em certas modalidades exemplares, uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada

aproximadamente 21 dias após a primeira dose do pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em certas modalidades exemplares, uma ou mais doses secundárias adicionais de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas aproximadamente a cada 21 dias.

[0057] Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado a uma dose de cerca de 200 mg. Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose inicial de pelo menos cerca de 9 µg. Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose de manutenção de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg.

[0058] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado em um primeiro ciclo de tratamento, seguido por um ciclo sem tratamento, seguido por um ou mais ciclos de consolidação.

[0059] Em certas modalidades exemplares, o primeiro ciclo de tratamento é entre cerca de 49 e cerca de 63 dias. Em certas modalidades exemplares, o primeiro ciclo de tratamento é de cerca de 56 dias.

[0060] Em certas modalidades exemplares, o ciclo sem tratamento está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias. Em certas modalidades exemplares, o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias.

[0061] Em certas modalidades exemplares, os um ou mais ciclos de consolidação estão cada um entre cerca de 14 e cerca de 28 dias. Em certas modalidades exemplares, os um ou mais ciclos de consolidação são cada um cerca de 21 dias.

[0062] Em certas modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 1. Em outras modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 15. Em ainda outras modalidades exemplares, a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 19.

[0063] O resumo da divulgação descrita acima é não limitativo e outras características e vantagens dos biomarcadores e métodos divulgados serão evidentes nos desenhos a seguir, na descrição detalhada da divulgação, no exemplo e nas reivindicações.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[0064] A Fig. 1 mostra o desenho do estudo e o esquema de tratamento para as coortes de terapia de combinação blinatumomabe e pembrolizumabe. DLT = toxicidade limitante da dose; MTD = dose máxima tolerada. O primeiro ciclo de blinatumomabe terá 8 semanas de duração, seguido de um intervalo sem tratamento de 28 dias ( $\pm$  3 dias). Um segundo ciclo de consolidação do blinatumomabe terá duração de 28 dias na mesma dose do primeiro ciclo, iniciando em 9  $\mu$ g/dia com escalonamentos semanais de dose até que a dose alvo seja atingida, se o indivíduo tiver doença estável ou resposta parcial/completa após o ciclo 1. O pembrolizumabe será iniciado no dia 15 do estudo para a coorte Ia, será iniciado no dia 1 do estudo para as coortes Ib, IIb e IIIb e será iniciado no dia 19 do estudo para as coortes IIa e IIIa, e administrado Q3 semanas até a progressão da doença. até 35 ciclos. <sup>a</sup>Parte 1: Determinar a dose máxima tolerada (MTD) de blinatumomabe em combinação com pembrolizumabe. O MTD será definido como o nível de dose em que  $\leq$  1 de 6 indivíduos experimentam uma toxicidade limitante da dose (DLT) ou a

dose máxima administrada (MAD). <sup>b</sup>Parte 2: Coorte de expansão para estimar a eficácia da combinação de blinatumomabe e pembrolizumabe. A dosagem será determinada com base no MTD do blinatumomabe estabelecido na parte 1. Os DLTs serão monitorados continuamente para garantir que eles não atinjam um limite predefinido. <sup>c</sup>Para as coortes Ia, IIa e IIIa, o período de observação DLT começará no mesmo dia da primeira dose de pembrolizumabe (dia 15 para Ia e dia 19 para IIa e IIIa) e continuará por 42 dias. Para a coorte Ib, o período de observação DLT começará no dia 1 do início da combinação de pembrolizumabe/blinatumomabe e continuará por 42 dias. Para as coortes IIb e IIIb, o período de observação DLT começará assim que a dose alvo de blinatumomabe (28 µg/dia no dia 8, 112 µg/dia no dia 15 ou 56 µg/dia no dia 15 para as coortes Ib, IIb e IIIb, respectivamente) for atingido e continuará por 28 dias. Uma equipe de revisão do nível de dose (DLRT) revisará os dados disponíveis para determinar se o blinatumomabe é seguro e tolerável, conforme definido pelos critérios do DLT. A <sup>d</sup>Dosagem para a coorte de expansão da Parte 2 será baseado na segurança da combinação de blinatumomabe e pembrolizumabe e no MTD do blinatumomabe na Parte 1.

[0065] A Fig. 2 representa esquematicamente (A) a estrutura do blinatumomabe e (B) o modo de ação do blinatumomabe.

[0066] A Fig. 3 mostra uma tabela mostrando o cronograma das Avaliações da Coorte Ia (e da Parte 2 se o MTD for atingido na Coorte Ia). EA = evento adverso; Hemograma completo = hemograma completo; SNC = sistema nervoso central; CR = resposta completa; LCR = líquido cefalorraquidiano; TC = tomografia computadorizada; DLBCL = linfoma difuso de grandes células B; ECOG = Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental; FDG = fluorodeoxiglucose; UF = acompanhamento; IV = intravenoso; LTFU = acompanhamento a longo prazo; DRM = doença residual mínima; RM = ressonância magnética; MTD = dose máxima tolerada; NGS = sequenciamento de próxima geração; PET = tomografia por emissão de pósitrons; PK = farmacocinética; PRO = resultados relatados pelo paciente; SAE = evento adverso grave. <sup>a</sup>Um acompanhamento de segurança ocorrerá 30 dias (+7 dias) após a última dose de cada terapia especificada no protocolo. <sup>b</sup>Todos os procedimentos concluídos no primeiro dia de tratamento do estudo devem ser concluídos antes do início da terapia requerida pelo protocolo. <sup>c</sup>A dose inicial de blinatumomabe será de 9 µg/dia e a dose será aumentada em intervalos semanais até que a dose alvo seja atingida. Veja a Figura 1. O <sup>d</sup>Pembrolizumabe será administrado a partir do dia 15 do estudo (ciclos de 21 dias).

[0067] A Fig. 4 mostra uma tabela que mostra a programação da dosagem de pembrolizumabe e avaliações

relacionadas para a Coorte Ia (e para a Parte 2 se o MTD for alcançado na Coorte Ia). Hemograma completo = hemograma completo; UF = acompanhamento; MTD = dose máxima tolerada;

PK = farmacocinética. Os anticorpos antifármacos

<sup>a</sup>Pembrolizumabe (soro) serão coletados na pré-dose (vale) dentro de 24 horas antes das seguintes infusões de pembrolizumabe: 1 (dia do estudo 15), 2 (dia do estudo 36), 4 (dia do estudo 78), 6 (dia do estudo 120), 8 (dia do estudo 162) e a cada 4 infusões subsequentes e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe (ou até que o indivíduo inicie uma nova terapia antineoplásica). As amostras pré-dose de <sup>b</sup>Pembrolizumabe PK (soro) serão coletadas dentro de 24 horas antes das seguintes infusões de pembrolizumabe: no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 15 do estudo) e nos ciclos de pembrolizumabe 2 (dia 36 do estudo), 4 (dia 78 do estudo), 6 (dia de estudo 120) e 8 (dia de estudo 162) e depois a cada 4 ciclos. (Ver Fig. 3.) As amostras pós-dose de cPK serão coletadas 30 minutos após a infusão no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 15 do estudo), depois nos dias 2 (dia 16 do estudo), 8 (dia 22 do estudo) e 15 (dia 29 do estudo) do ciclo 1 do pembrolizumabe, ciclo 8 dia 1 (dia 162 do estudo) e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe. (Veja a Fig. 3.)

[0068] A Fig. 5 mostra uma tabela que mostra a programação da dosagem de pembrolizumabe e avaliações

relacionadas para as coortes Ib, IIb e IIIb (e para a parte 2 se o MTD for alcançado em qualquer uma dessas coortes).

Hemograma completo = hemograma completo; UF = acompanhamento; MTD = dose máxima tolerada; PK = farmacocinética. Os anticorpos antifármacos do pembrolizumabe (soro) serão coletados na pré-dose (vale) dentro de 24 horas antes das seguintes infusões de pembrolizumabe: 1 (dia do estudo 1), 2 (dia do estudo 22), 4 (dia do estudo 64), 6 (dia do estudo 106), 8 (dia do estudo 148) e a cada 4 infusões subsequentes e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe (ou até que o indivíduo inicie uma nova terapia antineoplásica). As amostras pré-dose (soro) de Pembrolizumabe PK serão coletadas dentro de 24 horas antes das seguintes infusões de pembrolizumabe: no primeiro dia de pembrolizumabe (dia 1 do estudo) e nos ciclos de pembrolizumabe 2 (dia 22 do estudo), 4 (dia 64 do estudo), 6 (dia do estudo 106) e 8 (dia do estudo 148) e depois a cada 4 ciclos. (Ver Fig. 5.) As amostras pós-dose de PK serão coletadas 30 minutos após a infusão no primeiro dia de pembrolizumabe (dia 1 do estudo), depois nos dias 2 (dia 2 do estudo), 8 (dia 8 do estudo) e 15 (dia 15 do estudo) do ciclo 1 do pembrolizumabe, ciclo 8 dias 1 (dia 148 do estudo) e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe. (Veja a Fig. 5.)

[0069] A Fig. 6 mostra uma tabela que mostra a programação da dosagem de pembrolizumabe e relacionada às avaliações para as coortes IIa e IIIa (e para a parte 2 se o MTD for alcançado em uma dessas coortes). Hemograma completo = hemograma completo; UF = acompanhamento; MTD = dose máxima tolerada; PK = farmacocinética. Os anticorpos antifármacos <sup>a</sup>Pembrolizumabe (soro) serão coletados na pré-dose (vale) dentro de 24 horas antes das seguintes infusões de pembrolizumabe: 1 (dia 19 do estudo), 2 (dia 40 do estudo), 4 (dia 40 do estudo), 4 (dia 82 do estudo), 6 (dia do estudo 124), 8 (dia do estudo 166) e a cada 4 infusões subsequentes e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe (ou até que o indivíduo inicie uma nova terapia anticâncer). As amostras de pré-dose de <sup>b</sup>Pembrolizumabe PK (soro) serão coletadas dentro de 24 horas antes das seguintes infusões de pembrolizumabe: no primeiro dia do tratamento com pembrolizumabe (dia 19 do estudo) e nos ciclos de pembrolizumabe 2 (dia 40 do estudo), 4 (dia 82 do estudo), 6 (dia do estudo 124) e 8 (dia do estudo 166) e depois a cada 4 ciclos. (Ver Fig. 7.) As amostras de <sup>c</sup>PK pós-dose serão coletadas 30 minutos após a infusão no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 19 do estudo), depois nos dias 2 (dia 20 do estudo), 8 (dia 26 do estudo) e 15 (dia do estudo 33) do ciclo 1 do pembrolizumabe, ciclo

8 dias 1 (dia do estudo 166) e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe. (Veja a Fig. 7.)

[0070] A Fig. 7 mostra uma tabela mostrando os Critérios Cheson revisados para avaliação de doença extramedular.

[0071] A Fig. 8 mostra uma tabela mostrando a avaliação da resposta usando a Classificação de Lugano. Uma escala de 5 pontos é usada (Deauville):

- 1, sem captação acima do plano de fundo;
- 2, captação  $\leq$  mediastino;
- 3, captação  $>$  mediastino, mas  $\leq$  fígado;
- 4, captação moderada  $>$  fígado;
- 5, captação acentuadamente superior ao fígado e/ou novas lesões;

X, é improvável que novas áreas de captação estejam relacionadas ao linfoma.

[0072] A Fig. 9 mostra uma visão geral do status da coorte 1a.

[0073] A Fig. 10 mostra uma visão geral de um indivíduo da coorte 1a.

**DESCRÍÇÃO DETALHADA DE DETERMINADAS MODALIDADES EXEMPLARES**

[0074] 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 versado na técnica ao qual está invenção pertence.

[0075] Conforme 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.

[0076] "Cerca de" quando usado para modificar um parâmetro definido numericamente (por exemplo, a dosagem de blinatumomabe, uma variante de blinatumomabe, pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno ou o tempo de tratamento com blinatumomabe, uma variante de blinatumomabe, pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno) significa que o parâmetro pode variar em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9 % ou 10% acima ou abaixo do valor numérico indicado para esse parâmetro.

[0077] "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.

[0078] Como usados 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 químéricos 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.

[0079] Em geral, a unidade estrutural de anticorpo básica comprehende 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).

[0080] 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.

[0081] "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.

[0082] Tipicamente, os domínios variáveis das cadeias pesada e leve compreendem três regiões hiper variáveis, também chamadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), localizadas dentro de regiões estruturais relativamente conservadas (FR). As CDRs são geralmente alinhadas pelas regiões da estrutura, permitindo a ligação a um epítopo 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 .; 5<sup>a</sup> 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.

[0083] Como usados aqui, o termo "região hiper variável" se refere aos resíduos de aminoácidos de um anticorpo que são responsáveis pela ligação ao antígeno. A região hiper variável 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, 5<sup>a</sup> 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). Como usados aqui, o termo resíduos de "estrutura" ou "FR" se refere aos resíduos de domínio variável que não sejam os resíduos da região hiper variável aqui definidos como resíduos de CDR.

[0084] 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.

[0085] Um anticorpo que "se liga especificamente a" uma proteína alvo especificada é um anticorpo que exibe 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. Anticorpos, ou seus fragmentos de ligação, úteis na presente invenção, irão se ligar à proteína alvo com uma afinidade que é 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 de PD-1 humana madura ou de PD-L1 humana, CD19 humano maduro ou CD3 humano maduro, se se ligar a polipeptídeos compreendendo essa sequência, mas não se ligar a proteínas sem essa sequência.

[0086] "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.

[0087] "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 híbrido 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.

[0088] "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 laços hiper variáveis 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 outros motivos.

[0089] "Agente bioterapêutico" significa uma molécula biológica, como um anticorpo e/ou um sc-Fv, que bloqueia a sinalização de ligando/receptor em qualquer caminho biológico que suporte a manutenção e/ou crescimento de tumores ou suprime a resposta imune antitumoral.

[0090] O termo "blinatumomabe", conforme usados aqui, se refere a um construto de anticorpo biespecífico CD19xCD3 também conhecida como BiTE®, ou acopladores bélicos de células T (Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremamente potente, rápido e resposta da célula T citotóxica independente da co-estimulação contra células de linfoma catalisadas por um anticorpo biespecífico de cadeia única. In Int J Cancer. 2002; 100 (6): 690-697; Schlereth B, Kleindienst P, Fichtner I, et al. do crescimento tumoral local e disseminado em modelos de camundongos imunocompetentes por um construto de anticorpo biespecífica específica para Murine CD3. Cancer Immunol Immunother 2006;

55 (7): 785-796). Blinatumomabe é um construto de anticorpo BiTE® com especificidades de ligação dupla (Figura 2). As células T estão ligadas pela sua porção anti CD3, enquanto os linfoblastos B e outras células B estão ligadas pela porção anti-CD19. Esta característica única do blinatumomabe permite conectar transitoriamente células malignas com células T, induzindo assim a morte mediada por células T da célula maligna ligada.

[0091] Blinatumomabe tem como alvo específico células que expressam CD19, um marcador expresso exclusivamente por células B, incluindo células de leucemia linfoblástica aguda precursora de B (LLA), com uma afinidade de  $1,6 \times 10^{-9}$  M. interação de menor afinidade com CD3 ( $8,7 \times 10^{-8}$  M). Essas células T ativadas induzem uma lise da célula alvo meia-máxima, variando in vitro entre 10 a 100 pg/mL, mostrando que o blinatumomabe é uma molécula extremamente potente (Dreier et al, 2002).

[0092] Durante o curso da eliminação das células tumorais, as células T ativadas sintetizam e secretam citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina (IL) -6 e IL-2, que pode induzir sintomas como febre ou diminuição da pressão arterial. Dados in vitro demonstram liberação de citocinas como resultado da ativação de células T mediada por blinatumomabe, que pode ser atenuada por

corticosteroides sem prejudicar a atividade citotóxica.

Dados in vivo indicam que a liberação de citocinas é mais proeminente após a primeira dose de blinatumomabe.

[0093] Devido à sua capacidade exclusiva de redirecionar células T via CD3 para uma lise de células tumorais CD19 +, o blinatumomabe pode provocar a eliminação repetida de células alvo por células T citotóxicas e uma resposta policlonal de células T CD4 + e C8 + previamente preparadas. A atividade antitumoral é eficaz dentro de uma ampla gama de relações efetoras-alvo (E: T).

[0094] Na ausência de células alvo CD19 +, não ocorrerão citotoxicidade nem liberação de citocinas. O blinatumomabe age estritamente de maneira específica e dependente da célula-alvo, no que diz respeito à ação citotóxica. A presença de células alvo CD19 + e células T é necessária para sua atividade citotóxica.

[0095] Em julho de 2017, o blinatumomabe (BLINCYTO®) é indicado para o tratamento de LLA precursora de células B recidivantes ou refratárias nos Estados Unidos. É indicado em vários países fora dos Estados Unidos para o ALL precursor negativo de células B recidivas ou refratárias ao cromossomo Filadélfia (por exemplo, União Europeia, México, Canadá, Noruega, Islândia, Austrália e Coréia do Sul).

[0096] Como aqui utilizado, um "construto de anticorpo biespecífico CD19xCD3" (incluindo um anticorpo

biespecífico CD19xCD3 de cadeia única - às vezes os dois termos são usados de forma intercambiável aqui) denota uma única cadeia polipeptídica compreendendo dois domínios de ligação. Tais construtos de anticorpos biespecíficos de cadeia única CD19xCD3 são preferidas no contexto dos métodos/regime de dosagem da presente invenção. Cada domínio de ligação compreende pelo menos uma região variável de uma cadeia pesada de anticorpo ("região VH ou H"), em que a região VH do primeiro domínio de ligação se liga especificamente à molécula de épsilon CD3 e a região VH do segundo domínio de ligação especificamente liga-se ao CD19. Os dois domínios de ligação estão opcionalmente ligados um ao outro por um espaçador polipeptídico curto. Um exemplo não limitativo para um espaçador de polipeptídeo é Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) e suas repetições. Cada domínio de ligação pode adicionalmente compreender uma região variável de uma cadeia leve de anticorpo ("região VL ou L"), a região VH e a região VL dentro de cada um dos primeiro e segundo domínios de ligação sendo ligadas entre si por meio de um ligante polipeptídico, por exemplo do tipo divulgado e reivindicado na EP 623679 B1, mas em qualquer caso o tempo suficiente para permitir que a região VH e a região VL do primeiro domínio de ligação e a região VH e a região VL do segundo domínio de ligação se emparelhem entre si, de modo que, juntos, eles são capazes de se ligar especificamente

aos respectivos primeiro e segundo domínios de ligação. Tais construtos de anticorpos biespecíficos de cadeia única CD19xCD3 são descritas em grande detalhe nos documentos WO 99/54440 e WO 2004/106381 e WO2008/119565.

[0097] O termo "domínio de ligação" caracteriza em relação à presente invenção um domínio de um polipeptídeo que se liga especificamente a/interage com uma dada estrutura alvo/antígeno/epítopo. Assim, o domínio de ligação é um "local de interação do antígeno". O termo "local de interação do antígeno" define, de acordo com a presente invenção, um motivo de um polipeptídeo, que é capaz de interagir especificamente com um antígeno específico ou um grupo específico de抗ígenos, por exemplo, o antígeno idêntico em diferentes espécies. A referida ligação/interação também é entendida para definir um "reconhecimento específico". O termo "reconhecimento específico" significa, de acordo com esta invenção, que a molécula de anticorpo é capaz de interagir especificamente com e/ou se ligar a pelo menos dois, preferencialmente pelo menos três, mais preferencialmente pelo menos quatro aminoácidos de um antígeno, por exemplo, o antígeno CD3 humano, antígeno CD19 humano e/ou antígeno PD-1 humano, conforme aqui definido. Essa ligação pode ser exemplificada pela especificidade de um "princípio de bloqueio e chave". Assim, motivos específicos na sequência de aminoácidos do domínio de ligação

e do antígeno se ligam um ao outro como resultado de sua estrutura primária, secundária ou terciária, bem como o resultado de modificações secundárias da referida estrutura. A interação específica do local de interação do antígeno com seu antígeno específico pode resultar também em uma ligação simples do referido local ao antígeno. Além disso, a interação específica do domínio de ligação/local de interação do antígeno com seu antígeno específico pode resultar alternativamente no início de um sinal, por exemplo, devido à indução de uma alteração na conformação do antígeno, uma oligomerização do antígeno etc. Um exemplo preferido de um domínio de ligação de acordo com a presente invenção é um anticorpo. O domínio de ligação pode ser um anticorpo monoclonal ou policlonal ou derivado de um anticorpo monoclonal ou policlonal.

[0098] A proteína CD19 humana possui o número de acesso UniProt P15391. A proteína CD3 humana compreende subunidades gama, delta, epsilon e zeta que possuem os números de acesso UniProt P09693 (CD3G), P04234 (CD3D), P07766 (CD3E) e P20963 (CD3Z).

[0099] Em certas modalidades exemplares, o construto de anticorpo biespecífico aplicada nos métodos/regimes de dosagem da presente invenção tem o arranjo de domínio VL (CD19) -VH (CD19) -VH (CD3) -VL (CD3).

[00100] É, no entanto, também previsto que os métodos da invenção possam ser realizados com construtos de anticorpos de cadeia única biespecíficas CD19xCD3 de outros arranjos de domínio, como

VH (CD19) - VL (CD19) - VH (CD3) - VL (CD3),  
 VL (CD19) - VH (CD19) - VL (CD3) - VH (CD3),  
 VH (CD19) - VL (CD19) - VL (CD3) - VH (CD3),  
 VL (CD3) - VH (CD3) - VH (CD19) - VL (CD19),  
 VH (CD3) - VL (CD3) - VH (CD19) - VL (CD19),  
 VL (CD3) - VH (CD3) - VL (CD19) - VH (CD19) ou  
 VH (CD3) - VL (CD3) - VL (CD19) - VH (CD19).

<b>CDR</b>	<b>Sequência</b>	<b>SEQ ID NO</b>
CD3 CDR-H1	GYTFTRYTMH	1
CD3 CDR-H2	YINPSRGYTNYNQFKKD	2
CD3 CDR-H3	YYDDHYCLDY	3
CD3 CDR-L1	RASSSVSYMN	4
CD3 CDR-L2	DTSKVAS	5
CD3 CDR-L3	QQWSSNPLT	6
CD19 CDR-H1	GYAFSSYWMN	7
CD19 CDR-H2	QIWPGDGDTNYNGKFKG	8
CD19 CDR-H3	RETTTVGRYYYAMDY	9
CD19 CDR-L1	KASQSVVDYDGDSYLN	10
CD19 CDR-L2	DASNLLS	11
CD19 CDR-L3	QQSTEDPWT	12

**Tabela 1. Sequências CD3 e CD19 de cadeia pesada e CDR de cadeia leve.**

[00101] Em certas modalidades exemplares, um construto de anticorpo biespecífico de CD19xCD3 aplicada nos métodos da presente invenção compreende:

(a) as CDRs anti-CD3 de uma cadeia pesada compreendendo CD3 CDR-H1 estabelecido como GYTFTRYTMH (SEQ ID NO: 1), CD3 CDR-H2 estabelecido como YINPSRGYTNYNQKFKD (SEQ ID NO: 2) e CD3 CDR-H3 apresentado como YYDDHYCLDY (SEQ ID NO: 3); e/ou

(b) as CDRs anti-CD3 de uma cadeia leve compreendendo CD3 CDR-L1 estabelecido como RASSSVSYMN (SEQ ID NO: 4), CD3 CDR-L2 estabelecido como DTSKVAS (SEQ ID NO: 5) e CD3 CDR-L3 estabelecido como QQWSSNPLT (SEQ ID NO: 6); e/ou

(c) as CDRs anti-CD19 de uma cadeia pesada compreendendo CD19 CDR-H1 apresentadas como GYAFSSYWMN (SEQ ID NO: 7), CD19 CDR-H2 apresentadas como QIWPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 8) e CD19 CDR-H3 estabelecido como RETTTVGRYYYAMDY (SEQ ID NO: 9); e/ou

(d) as CDRs anti-CD19 de uma cadeia leve compreendendo CD19 CDR-L1 apresentadas como KASQSVDYDGDSYLN (SEQ ID NO: 10), CD19 CDR-L2 apresentadas como DASNLVS (SEQ ID NO: 11) e CD19 CDR-L3 estabelecido como QQSTEDPWT (SEQ ID NO: 12).

[00102] Em certas modalidades exemplares, o construto de anticorpo biespecífica de cadeia única CD19xCD3 aplicado nos métodos da presente invenção compreende as CDRs CD3 da cadeia pesada e leve. Em outras modalidades exemplares, o construto de anticorpo biespecífico de CD19xCD3 aplicado nos

métodos da presente invenção compreende as CDRs de CD3 da cadeia pesada e leve, bem como as CDRs de CD19 da cadeia pesada e leve.

[00103] Alternativamente, é preferível que o construto de anticorpo biespecífico de cadeia única CD19xCD3 aplicado nos métodos da presente invenção compreenda:

(a) uma cadeia pesada CD19 variável apresentada como QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDTN YNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTVGRYYYAMDYWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 13) (codificada pela sequência de nucleotídeos apresentada como caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggctc atttctgtgc aagacggag actacgacgg taggccgtta ttactatgct atggactact gggccaagg gaccacggc accgtctcct cc (SEQ ID NO: 14); e/ou

(b) uma cadeia leve CD19 variável apresentada como DIQLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLV SGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVA TYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 15) (codificada pela sequência de nucleotídeos apresentada como gatatccagc tgacctgagc tccagcttct ttggctgtgt ctcttagggca gagggccacc atctcctgca aggccagcca aagtgttgat

tatgatggtg atagttattt gaactggtag caacagattc caggacagcc  
 acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagttct gggatcccac  
 ccaggtttag tggcagtggg tctggacag acttcaccct caacatccat  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga  
 ggatccgtgg acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa (SEQ ID NO:  
 16); e/ou

(c) uma cadeia pesada CD3 variável apresentada como  
 DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTN  
 YNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVS  
 S (SEQ ID NO: 17) (codificada pela sequência de nucleotídeos  
 apresentada como gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac  
 ctggggcctc agtgaagatg tcctgcaaga cttctggcta caccttact  
 aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg cctggacagg gtctggaatg  
 gattggatac attaatccta gccgtggta tactaattac aatcagaagt  
 tcaaggacaa ggcccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac  
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc  
 aagatattat gatgatcatt actgccttga ctactgggc caaggcacca  
 ctctcacagt ctcctca (SEQ ID NO: 18); e/ou

(d) uma cadeia leve CD3 variável apresentada como  
 DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPY  
 RFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:  
 19) (codificada pela sequência de nucleotídeos apresentada  
 como gacattcagc tgacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga  
 gaaggtcacc atgacactgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact  
 ggtaccagca gaagtcaaggc acctccccca aaagatggat ttatgacaca

tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc ttcagtggca gtgggtctgg  
gacctcatac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa gatgctgcca  
cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg  
accaagctgg agctgaaa (SEQ ID NO: 20).

[00104] Em certas modalidades exemplares, o construto de anticorpo biespecífico de cadeia única CD19xCD3 aplicado nos métodos da presente invenção compreende a cadeia pesada e leve variável CD19 e/ou a cadeia pesada e leve variável CD3. Em certas modalidades exemplares, o construto de anticorpo biespecífico de cadeia única CD19xCD3 aplicada nos métodos da presente invenção compreende a cadeia pesada e leve variável CD19, bem como a cadeia pesada e leve variável CD3.

[00105] Em certas modalidades exemplares, o referido construto de anticorpo biespecífico de cadeia única compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em

(a) uma sequência de aminoácidos apresentada como  
DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLV  
SGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIKGGGGSGG  
GGSGGGGSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGLEWIGQI  
WPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTVGRYYA  
MDYWGQGTTVTVSSGGGSDIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQR  
PGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDКАTЛTTDKSSSTAYMQLSSLSEDСAVYYCARY  
YDDHYCLDYWGQGTTLTВSSVEGGSGGSGGSGGVDDIQLTQSPAIMSASPGEKVTM

TCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSTSLSLTISMEAE

DAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 21);

(b) uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência de ácido nucleico apresentada como

gatatccagc	tccagcttct	ttggctgtgt	ctctaggcca	gagggccacc
tgaccaggta	aggccagcca	aagtgttgat	tatgtatggtg	atagttattt
atctcctgca	caacagattc	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatg
gaactggta	tcttagttct	gggatcccac	ccaggtttag	tggcagtggg
atgcatacaa	acttcaccct	caacatccat	cctgtggaga	aggtggatgc
tctggacag	cactgtcagc	aaagtactga	ggatccgtgg	acgttcggtg
tgcaacctat	gctcgagatc	aaaggtggtg	gtggttctgg	cggcggcggc
gagggaccaa	gtggttctca	ggtgcagctg	cagcagtctg	gggctgagct
tccgggtgg	gggtcctcag	tgaagatttc	ctgcaaggct	tctggctatg
ggtgaggcct	ctactggatg	aactgggtga	agcagaggcc	tggacagggt
cattcagtag	ttggacagat	ttggcctgga	gatggtgata	ctaactacaa
tttgagtgga	aagggtaaag	ccactctgac	tgcagacgaa	tcctccagca
tggaaagttc	gcaactcagc	agcctagcat	ctgaggactc	tgcggtctat
cagcctacat	gacgggagac	tacgacggta	ggccgttatt	actatgctat
ttctgtgcaa	ggccaaaggga	ccacggtcac	cgtctcctcc	ggaggtggtg
ggactactgg	gatccgatat	caaactgcag	cagtcagggg	ctgaactggc
gatccgatat	gcctcagtga	agatgtcctg	caagacttct	aagacctggg
gcctcagtga	cacgatgcac	tggtaaaac	ggctacacct	ttactaggtt
gatacattaa	gacaaggcca	tcctagccgt	ttacttaggtt	gaatggattg
gatacattaa	actgagcagc	agatgtcctg	ggttatacta	gaagttcaag
gacaaggcca	ctgacatctg	agaggcctgg	attacaatca	cctacatgca
actgagcagc	aggactctgc	aggactctgc	agtcttattac	tgtgcaagat

attatgatga tcattactgc cttgactact gggccaagg caccactctc  
 acagtctcct cagtcaagg tggaaagtgg a gttctggtg gaagtggagg  
 ttcaggtgga gtcgacgaca ttca gctgac ccagtctcca gcaatcatgt  
 ctgc atctcc agggagaag gtcaccatga cctgcagagc cagttcaagt  
 gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag  
 atggatttat gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgcttca  
 gtggca gttggacc tcatactctc tcacaatcag cagcatggag  
 gctgaagatg ctgccactta ttactgcca a cagtgagta gtaacccgct  
 cacgttcggt gctggacca agctggagct gaaa (SEQ ID NO: 22);

(c) uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência de ácido nucleico com pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 99% de identidade com uma sequência de ácido nucleico de (b), em que a referida sequência de aminoácidos é capaz de especificamente se ligar a CD3 e CD19; e

(d) uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência de ácido nucleico que é degenerada como resultado do código genético para uma sequência de nucleotídeos de (b), em que a referida sequência de aminoácidos é capaz de se ligar especificamente a CD3 e CD19.

[00106] Os termos "câncer", "cancerígeno" ou "maligno" se referem ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada por crescimento celular não regulamentado.

[00107] Em certas modalidades exemplares, um câncer é um linfoma. Como usados aqui, um "linfoma" se refere a um

grupo de câncer de células sanguíneas que se desenvolve a partir de linfócitos. Os linfomas incluem, entre outros, linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin, por exemplo, linfoma de células B (por exemplo, linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), linfoma folicular, leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma linfocítico pequeno (SLL), linfoma de células do manto (MCL), linfomas da zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico, leucemia de células ciliares, linfoma primário do sistema nervoso central e similares), linfoma de células T (por exemplo, linfoma/leucemia linfooblástica precursora T, linfomas celulares e similares) ou linfoma de células NK. Um exemplo de um linfoma de acordo com certas modalidades exemplares que respondem à terapia de combinação blinatumomabe/pembrolizumabe é DLBCL.

[00108] Em certas modalidades exemplares, a massa tumoral do tecido linfonodal e/ou linfoma extranodal causada por DLBCL é caracterizada por tumores com um tamanho superior a cerca de 10 x 10 mm, superior a cerca de 15 x 15 mm ou superior a cerca de 20 x 20 mm, ou até maior. Da mesma forma, se o tumor for determinado em três dimensões, a massa tumoral do tecido linfonodal e/ou linfoma extranodal causado pelo DLBCL pode ser caracterizada por tumores com tamanho superior a cerca de 10 x 10 x 10 mm, mais do que 15 x 15 x 15 mm, mais do que cerca de 20 x 20 x 20 mm ou até maior.

[00109] O tecido linfonodal inclui preferencialmente linfonodos (incluindo regiões linfonodais e/ou estruturas linfáticas) e baço. As regiões dos linfonodos podem ser definidas como uma área dos linfonodos e do tecido circundante. Exemplos incluem os nós cervicais no pescoço, os axilares na axila, os inguinais na virilha e/ou os mediastinais no peito. Estruturas linfáticas podem ser definidas como órgãos ou estruturas que fazem parte do sistema linfático, como linfonodos, baço e glândula timo.

[00110] Por conseguinte, em algumas das modalidades anteriores, o paciente tem, entre outros, pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou mais linfonodos aumentados.

[00111] Como usados aqui, o "linfoma extranodal" se refere a um linfoma no qual, após procedimentos rotineiros de estadiamento, há um ou apenas envolvimento nodal "menor" junto com um componente extranodal clinicamente "dominante", ao qual o tratamento primário deve frequentemente ser dirigido. Em certas modalidades exemplares, o linfoma extranodal inclui o sistema nervoso central (SNC), tecido cutâneo, mama, pulmões, fígado, trato gastrointestinal, trato geniturinário, tecido ocular, medula óssea e/ou ossos.

[00112] "CDR" ou "CDRs", conforme usados aqui, significa região (s) determinante (s) de complementaridade em uma região variável de imunoglobulina, definida usando o

sistema de numeração Kabat, a menos que indicado de outra forma.

[00113] "Agente quimioterápico" é um composto químico útil no tratamento de câncer. As classes de agentes quimioterápicos incluem, mas não estão limitados a: agentes alquilantes, anti- metabólitos, inibidores de quinase, alcaloides de plantas com veneno por fuso, antibióticos citotóxicos/antitumorais, inibidores de topoisomerase, foto sensibilizadores, anti- estrogênios e moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs), anti- progesterona, infra reguladores (ERDs) dos receptores de estrogênio, antagonistas dos receptores de estrogênio, agonistas do hormônio liberador de hormônios luteinizantes, anti-androgênios, inibidores da aromatase, inibidores de EGFR, inibidores de VEGF, inibidores de VEGF, oligonucleotídeos antessentido que inibem a expressão de genes implicados na proliferação celular anormal ou crescimento tumoral. Os agentes quimioterápicos úteis nos métodos de tratamento da presente invenção incluem agentes citostáticos e/ou citotóxicos.

[00114] "Chothia", como aqui utilizado, significa um sistema de numeração de anticorpos descrito em Al-Lazikani et al., JMB 273: 927-948 (1997), incorporado por referência aqui.

[00115] "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/hidrofilicidade, 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.

[00116] "Compreendendo" ou variações como "compreendem", "compreende" ou "compreendem de" são usadas em toda a especificação e reivindicações em um sentido inclusivo, isto é, 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.

[00117] "Consiste essencialmente em" e variações como "consistem essencialmente em" ou "consistem 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.

[00118] "Região da estrutura" ou "FR", conforme aqui utilizado, significa as regiões variáveis da imunoglobulina, excluindo as regiões CDR.

[00119] "Homologia" se refere à semelhança de sequência entre duas sequências polipeptídicas quando elas estão otimamente alinhadas. Quando uma posição em ambas as

duas sequências comparadas é ocupada pela mesma subunidade de monômero de aminoácido, por exemplo, se uma posição em uma CDR da cadeia leve de dois anticorpos diferentes é ocupada por alanina, então os dois anticorpos 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 × 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.

[00120] As seguintes referências se referem a algoritmos BLAST frequentemente utilizados para análise de sequência: 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.

[00121] "Anticorpo isolado" e "fragmento de anticorpo isolado" se refere ao status de purificação e, nesse contexto, a molécula nomeada está substancialmente livre de outras moléculas biológicas, como ácidos nucléicos,

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.

[00122] "Kabat", como aqui utilizado, significa um sistema de numeração e alinhamento de imunoglobulinas, pioneiro por Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5<sup>a</sup> Ed. Serviço de Saúde Pública, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland).

[00123] "Anticorpo monoclonal" ou "mabe" ou "Mabe", como usados aqui, se refere 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 epítopos. 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.

[00124] "Interferon gama" e "IFNy" (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 IFNy melhora a expressão do MHC nas células apresentadoras de抗ígenos e também desempenha um papel importante na ativação de linfócitos para melhorar os efeitos antitumorais.

[00125] O IFNy 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.

[00126] "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.

[00127] "Paciente" ou "indivíduo" se refere a qualquer indivíduo para o qual a terapia é desejada ou está participando de um ensaio clínico, estudo epidemiológico ou usado como controle, incluindo seres humanos, primatas não humanos, pacientes veterinários em mamíferos, como gado, cavalos, cães, gatos e afins, e pesquisa de animais como primatas não humanos, ratos, camundongos, cães, coelhos e afins.

[00128] Como usados aqui, "pembrolizumabe" se refere a um anticorpo monoclonal humanizado que se liga e bloqueia 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 os linfócitos T que

podem afetar ambas as células tumorais e as células saudáveis.

[00129] A sequência da PD-1 humana tem um número de Acesso UniProt de Q9UMF3.

[00130] A monoterapia com pembrolizumabe é conhecida por tratar melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas e carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço em indivíduos afetados com densidades mais altas de infiltrações basais de células T CD8 +, assinatura do gene IFNγ e expressão de PD-L1 do que níveis encontrados em indivíduos não responsivos.

[00131] Como aqui utilizado, "pembrolizumabe" se refere a um anticorpo monoclonal disponível comercialmente sob o nome de propriedade 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 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*.

[00132] O pembrolizumabe pode compreender uma sequência de cadeia pesada apresentada como

QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTN  
 FNEKFKNRVTLTDSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTV  
 SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPAEFLG  
 GPSVFLFPPPDKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQ  
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
 QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV  
 KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 23) e uma  
 sequência de cadeia leve apresentada como  
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQ  
 APRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG  
 TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ  
 ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ  
 ID NO: 24).

[00133] O pembrolizumabe pode compreender uma  
 sequência de domínio variável da cadeia pesada (VH)  
 apresentada como  
 QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTN  
 FNEKFKNRVTLTDSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTV  
 SS (SEQ ID NO: 25), e um domínio variável de cadeia leve  
 (VL) estabelecido como  
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLE  
 SGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKEIK (SEQ  
 ID NO: 26).

[00134] O pembrolizumabe pode compreender as seguintes regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesada (HCDRs) : NYMY (HCDR1, SEQ ID NO: 27); GINPSNGGTNFN (HCDR2, SEQ ID NO: 28); e RDYRFDMGFDY (HCDR3, SEQ ID NO: 29).

[00135] O pembrolizumabe pode compreender as seguintes regiões determinantes da complementaridade de cadeia leve (LCDRs) : RASKGVSTSGYSYLH (LCDR1, SEQ ID NO: 30); LASYLES (LCDR2, SEQ ID NO: 31); e QHSRDLPLT (LCDR3, SEQ ID NO: 32).

[00136] Em certas modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno é fornecido compreendendo CDRs de cadeia pesada SEQ ID NOS: 27, 28 e 29 e CDRs de cadeia leve de SEQ ID NOS: 30, 31 e 32.

[00137] Em outras modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno é fornecido compreendendo sequências CDR de cadeia pesada e cadeia leve de um par de sequências VH/VL da SEQ ID NO: 25 e SEQ ID NO: 26.

[00138] Em ainda outras modalidades preferidas, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno é fornecido compreendendo uma região variável da cadeia pesada compreendendo SEQ ID NO: 25 ou uma variante do mesmo e/ou uma região variável da

cadeia leve compreendendo SEQ ID NO: 26 ou uma variante do mesmo. Em outras modalidades, a variante de pembroli zumabe 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: 25 e/ou uma região variável da cadeia leve compreendendo uma sequência com pelo menos 80% de homologia de sequência ou identificar (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% ou 99%) a SEQ ID NO: 26.

[00139] Como aqui utilizado, uma "variante de uma sequência de região variável de cadeia pesada" é uma sequência idêntica à sequência de referência, exceto tendo até 17 substituições conservadoras de aminoácidos 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 conservadoras de aminoácidos na região estrutural.

[00140] Em ainda outras modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno é fornecido compreendendo uma cadeia pesada compreendendo SEQ ID NO: 23 ou uma variante do mesmo e/ou uma cadeia leve compreendendo SEQ ID NO: 24 ou um variante do mesmo. Em outras modalidades, a variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma 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: 23 e/ou uma cadeia leve compreendendo uma sequência com pelo menos 80% de homologia de sequência ou identificar (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% ou 99%) a SEQ ID NO: 24)

[00141] Como aqui utilizado, uma "variante de blinatumomabe" ou "variante pembrolizumabe" se refere a um anticorpo monoclonal que compreende sequências de cadeia pesada e cadeia leve idênticas às de blinatumomabe ou pembrolizumabe, respectivamente, exceto por possuir até cinco conservadores substituições de aminoácidos na região estrutural (ou seja, fora das CDRs), e preferencialmente tem menos de quatro, três ou duas substituições conservadoras de aminoácidos na região estrutural e tendo até 17 substituições conservadoras de aminoácidos na região estrutural (ou seja,, fora das CDRs) e, preferencialmente, possui menos de dez, nove, oito, sete, seis ou cinco substituições de aminoácidos

conservadoras na região de estrutura e, preferencialmente, possui menos de quatro, três ou duas substituições de aminoácidos conservadoras na região de estrutura . Em outras palavras, blinatumomabe e uma variante de blinatumomabe, ou pembrolizumabe e uma variante de pembrolizumabe, compreendem sequências CDR idênticas, mas diferem entre si devido a uma substituição conservadora de aminoácidos em não mais de três ou seis outras posições em sua luz completa e sequências de cadeia pesada, respectivamente. Uma variante de blinatumomabe é substancialmente igual ou melhor que blinatumomabe em relação às seguintes propriedades: afinidade de ligação a CD19, afinidade de ligação a CD3 e efeito neutralizante in vivo. 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.

[00142] Em certas modalidades, são fornecidos biosemelhantes de pembrolizumabe.

[00143] Conforme usados aqui, o termo "biosemelhante" é usado de maneira consistente com uma definição de trabalho promulgada pela Agência de Medicamentos e Alimentos dos EUA (FDA), Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e/ou Health Canada, que definem um produto biosemelhante para ser "altamente semelhante" a um produto de referência (apesar de pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos)

ou definição semelhante usada por outra agência reguladora em todo o mundo. Na prática, não deve haver diferenças clinicamente significativas entre o produto de referência e o produto biossimilar em termos de segurança, pureza e potência. 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.

[00144] Como aqui utilizado, o termo "produto de referência" é usado para se referir ao pembrolizumabe comercialmente disponível ou ao blinatumomabe comercialmente disponível.

[00145] "Critérios de resposta RECIST 1.1", conforme aqui utilizados, significa as definições apresentadas 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.

[00146] "Paciente respondedor" ao se referir a uma resposta antitumoral específica ao tratamento com uma terapia de combinação aqui descrita, significa que o paciente exibiu a resposta antitumoral.

[00147] "Amostra" ao se referir a um tumor ou qualquer outro material biológico aqui mencionado, significa uma amostra que foi removida do indivíduo. As amostras biológicas

incluem fluidos corporais (como sangue, soro, plasma, urina, saliva, líquido sinovial, líquido espinhal e similares) e fontes de tecido que possuem linfócitos CD19 malignos positivos. Os métodos para obter biópsias de tecidos e fluidos corporais de pacientes são bem conhecidos na técnica. Geralmente, uma amostra biológica que inclui células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), em particular células B e células T, é preferida como fonte.

[00148] Uma amostra que inclui células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), em particular células B e células T, é preferencialmente retirada do sangue periférico de um paciente humano. Outras amostras preferidas são sangue total, soro, plasma ou líquido sinovial, sendo o plasma ou soro o mais preferido.

[00149] Outra amostra preferida obtida de um paciente é uma biópsia de linfonodo. Uma biópsia de linfonodo é, por exemplo, obtida com uma biópsia excisional de um linfonodo anormal ou uma biópsia incisional generosa de um órgão envolvido. Em alguns casos, as biópsias com agulha de corte podem fornecer tecido adequado para o diagnóstico. Além disso, uma biópsia adequada da medula óssea pode ser realizada. O diagnóstico pode ser complementado pelo perfil de expressão gênica. Mais preferencialmente, o diagnóstico é preferencialmente feito por um hematopatologista com experiência no diagnóstico de linfomas, em particular DLBCL,

aplicando preferencialmente a classificação da OMS de neoplasma linfoide (ver Tabela 1 na página 30 da publicação de Armitage in Blood (2007), vol. 110 (1): 29-36). Às vezes, também é preferível realizar imuno-histoquímica e, ocasionalmente, aplicar citogenética ou hibridização fluorescente *in situ* (FISH) para esclarecer um diagnóstico inicial.

[00150] Em uma modalidade da presente invenção, o DLBCL é diagnosticado de acordo com os sintomas aqui descritos e/ou aplicando os meios e métodos aqui descritos, tais como biópsia de linfonodo, imuno-histoquímica, citogenética, perfil genético e/ou FISH.

[00151] Depois que o diagnóstico é feito e, de preferência confirmado, testes adicionais, como re-estadiamento por re-biópsia por um hematopatologista mais experiente e/ou estudos de imagem adicionais, incluindo tomografia computadorizada, ultrassonografia e/ou PET scan do tórax, abdome e/ou pelve, são realizados para obter mais informações sobre a extensão em que a doença se espalhou no corpo. Esse processo é chamado de preparação. Os resultados desses testes ajudarão a determinar o curso de tratamento mais eficaz.

[00152] Vários testes de estadiamento estão disponíveis para ajudar a determinar quais áreas do corpo foram afetadas pelo linfoma folicular. Os testes que podem

ser realizados incluem: tomografia computadorizada, exames de sangue, biópsia da medula óssea e/ou PET.

[00153] O estadiamento envolve dividir os pacientes em grupos (estágios) com base em quanto do sistema linfático está envolvido no momento do diagnóstico. O estadiamento ajuda a determinar o prognóstico e as opções de tratamento de uma pessoa.

[00154] Os estágios do linfoma podem ser definidos da seguinte forma:

Estágio I - Apenas uma região linfonodal está envolvida ou apenas uma estrutura linfática está envolvida.

Estágio II - Duas ou mais regiões ou estruturas linfonodais do mesmo lado do diafragma estão envolvidas.

Estágio III - As regiões ou estruturas dos linfonodos dos dois lados do diafragma estão envolvidas.

Estágio IV - Há amplo envolvimento de vários órgãos ou tecidos, exceto regiões ou estruturas dos linfonodos, como fígado, pulmão ou medula óssea.

[00155] Quando um estágio é atribuído, ele também inclui uma letra, A ou B, para indicar se febre, perda de peso ou suores noturnos estão presentes. "A" significa que esses sintomas não estão presentes; "B" significa que eles estão. Por exemplo, uma pessoa com doença em estágio 1B apresenta evidência de câncer em uma região linfonodal e

apresenta sintomas "B" (febre, perda de peso e/ou suores noturnos).

[00156] Na presente invenção, o DLBCL é preferencialmente realizado de acordo com os critérios estabelecidos em Cheson et al. (2007), J. Clin. Oncol. 25 (5): 579-586.

[00157] "Resposta sustentada" significa um efeito terapêutico sustentado após a interrupção do tratamento com um agente terapêutico ou uma terapia de combinação 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.

[00158] "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 em particular 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 de combinação blinatumomabe/pembrolizumabe.

[00159] "Seção 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.

[00160] "Tratar" ou "tratando" DLBCL, como aqui utilizado, significa administrar blinatumomabe, uma variante de blinatumomabe, pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno, a um indivíduo diagnosticado com DLBCL para atingir pelo menos um positivo efeito terapêutico, 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.

[00161] 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 blinatumomabe, uma variante de blinatumomabe, pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno é avaliada 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 anticâncer no indivíduo. Embora uma modalidade do método de tratamento, medicamentos e usos da presente invenção podem não ser eficazes 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<sup>2</sup>, o teste U de acordo com Mann e Whitney, o teste Kruskal-Wallis (teste H), o teste Jonckheere-Terpstra e o teste Wilcoxon.

[00162] "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).

[00163] 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(es) 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**

[00164] Em um aspecto, a invenção se refere a um método para o tratamento de câncer em um indivíduo compreendendo a administração ao indivíduo de uma terapia de combinação que compreende: blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe; e pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00165] A terapia de combinação 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,抗原肿瘤细胞, células apresentadoras de抗原, tais como células dendríticas pulsadas com抗原 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.

[00166] Exemplos de agentes quimioterápicos incluem agentes alquilantes, tais como tiotepa e ciclofosfamida; alquilsulfonatos, tais como bussulfano, improssulfano e pipossulfano; refeições aziri como benzodopa, carboquona, meturedopa e uredopa; etileniminas e metilamelaminas, incluindo altretamina, trietilenemelamina, trietilenofosforamida, trietilenotrioposforamida e trimetilololomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacin e bullatacinone); uma camptotecina (incluindo o topotecano análogo sintético); briostatina; estatina comum; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesína); 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,



puromicina, quelamicina, rodarubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tais como metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU); análogos de ácido fólico, tais como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tais como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tais como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; androgênios tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenais tais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico, como ácido frolinico; aceglatone; glicósido aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracil; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; um epotilonia; etoglucido; nitrato de gálio; hidroxiureia; lentinano; lonidamina; maitansinóides como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; molidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; 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, p. paclitaxel e doxetaxel; cloramبucil; 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 farmaceuticamente 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, leuprorelida e goserelina; e sais, ácidos ou derivados farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos anteriores.

[00167] Cada agente terapêutico em uma terapia de combinação da invenção pode ser administrado sozinho ou no mesmo medicamento (também aqui referido como uma composição farmacêutica) que compreende o agente terapêutico e um ou mais carreadores, excipientes e diluentes farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com a prática farmacêutica padrão.

[00168] Cada agente terapêutico em uma terapia de combinação 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 de combinação 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 bioterapêutico 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 por diferentes períodos de tempo, por exemplo, um agente

terapêutico é administrado IV por 30 minutos e um agente terapêutico é administrado CIVI por um período de tempo maior que uma hora.

[00169] Em modalidades particularmente preferidas, blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe é administrada antes da administração de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em outras modalidades particularmente preferidas, o blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe é administrado concomitantemente com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em outras modalidades, blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe é administrada após a administração de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[00170] Em algumas modalidades, pelo menos um dos agentes terapêuticos na terapia de combinação 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 de combinação do que quando o agente é usado como

monoterapia, por exemplo, doses menores, doses menos frequentes e/ou menor duração do tratamento.

[00171] 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.

[00172] 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 terapia anterior (por exemplo, após terapia falhada ou ineficaz com uma terapia anticâncer sistêmica que não é terapia de combinação blinatumomabe/pembrolizumabe), ou seja, experiência em tratamento de câncer.

[00173] 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, como ressonância magnética, ultrassom ou tomografia computadorizada.

[00174] A seleção de um regime de dosagem (também aqui referido como regime de administração) para uma terapia de combinação 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 de combinação. A dose ideal para blinatumomabe em combinação com pembrolizumabe pode ser identificada por escalonamento da dose ou desaceleração da dose de um ou de ambos os agentes.

[00175] A presente invenção também fornece um medicamento que compreende blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe, para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno.

[00176] É ainda fornecido um medicamento que compreende pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno, para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe.

[00177] Em algumas modalidades, um medicamento compreendendo blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe, ou pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno, como descrito acima, pode ser fornecido como uma formulação

líquida ou preparado reconstituindo um pó liofilizado com água estéril para injeção antes do uso.

[00178] Em algumas modalidades, um medicamento compreendendo blinatumomabe é fornecido em um frasco de vidro que contém um pó liofilizado estéril, isento de conservantes, de branco a esbranquiçado, para infusão IV após reconstituição com água estéril para injeção. A solução reconstituída é adicionada a um saco de infusão contendo NaCl a 0,9% e um estabilizador específico do produto (estabilizador de solução IV). O estabilizador de solução IV é fornecido em frascos para injetáveis de vidro de 10 ml para uso único como um concentrado líquido estéril, isento de conservantes, límpido, incolor a levemente amarelo.

[00179] 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.

[00180] Os agentes bioterapêuticos em uma terapia de combinação da invenção podem ser administrados por infusão continua ou por doses em intervalos de, por exemplo, diariamente, todos os dias, três vezes por semana ou uma vez

por semana, duas semanas, três semanas, mensalmente, bimestralmente 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. Neurocirurgião. Psych. 67: 451-456; Portielji et al. (20003) Cancer Immunol. Immunother. 52: 133-144.

[00181] Em certas modalidades que empregam pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno, o regime de dosagem compreenderá a administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno 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 concretização 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.

[00182] Em outras modalidades que empregam pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno na terapia de combinação, o

regime de dosagem compreenderá a administração de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno em uma dose de cerca de 0,005 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, com aumento da dose intrapaciente. 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 dose. Em certas modalidades, o intervalo de dosagem será de cerca de 21 dias ( $\pm$  3 dias), para doses subsequentes à segunda dose.

[00183] 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.

[00184] Em uma modalidade preferida da invenção, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno 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.

[00185] Em algumas modalidades, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno 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.

[00186] Em certas modalidades exemplares, o pembrolizumabe, uma variante do pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno 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 é fornecido como um medicamento líquido que comprehende 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.

[00187] Em algumas modalidades, a dose selecionada de pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a 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 é administrada por infusão IV durante um período de tempo entre 25 e 40 minutos, ou cerca de 30 minutos.

[00188] Em certas modalidades, blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe é administrada por um primeiro período de tempo (isto é, um "primeiro ciclo de tratamento") e um segundo período de tempo (isto é, um "ciclo de consolidação"). Opcionalmente, um ou mais ciclos de consolidação adicionais são administrados, por exemplo, por um terceiro período de tempo, um quarto período de tempo, um quinto período de tempo, etc. Um período de tempo entre dois ciclos de tratamento em que o blinatumomabe ou uma variante do blinatumomabe não é administrado (por exemplo, o tempo entre o primeiro ciclo de tratamento e um primeiro ciclo de consolidação) é chamado de ciclo "sem tratamento".

[00189] Em certas modalidades exemplares, está previsto que o referido primeiro ciclo de tratamento tenha pelo menos cerca de 14 dias, cerca de 15 dias, cerca de 16 dias, cerca de 16 dias, cerca de 17 dias, cerca de 18 dias,

cerca de 19 dias, cerca de 20 dias, cerca de 21 dias, cerca de 22 dias, cerca de 23 dias, cerca de 24 dias, cerca de 25 dias, cerca de 26 dias, cerca de 27 dias, cerca de 27 dias, cerca de 28 dias, cerca de 29 dias, cerca de 30 dias, cerca de 31 dias, cerca de 32 dias, cerca de 33 dias, cerca de 34 dias, cerca de 35 dias, cerca de 36 dias, cerca de 37 dias, cerca de 37 dias, cerca de 38 dias, cerca de 39 dias, cerca de 40 dias, cerca de 41 dias, cerca de 42 dias, cerca de 43 dias, cerca de 44 dias, cerca de 45 dias, cerca de 46 dias, cerca de 47 dias, cerca de 47 dias, cerca de 48 dias, cerca de 48 dias, cerca de 49 dias, cerca de 50 dias, 51 dias, 52 dias, 53 dias, 54 dias, 54 dias, 55 dias, 56 dias, 57 dias, 57 dias, 58 dias, cerca de 59 dias, cerca de 60 dias, cerca de 61 dias, cerca de 62 dias, cerca de 63 dias ou mais.

[00190] Em certas modalidades exemplares, é previsto que o referido primeiro ciclo de tratamento esteja entre cerca de 35 e cerca de 77 dias, entre cerca de 42 e cerca de 70 dias, entre cerca de 49 e cerca de 63 dias, entre cerca de 52 e cerca de 60 dias, ou entre 54 e 58 dias ou qualquer número de dias entre esses intervalos.

[00191] Em uma modalidade particularmente preferida, prevê-se que o referido primeiro ciclo de tratamento seja de cerca de 56 dias.

[00192] Em certas modalidades exemplares, prevê-se que um ciclo de consolidação tenha pelo menos cerca de 2

dias, cerca de 3 dias, cerca de 4 dias, cerca de 4 dias, cerca de 5 dias, cerca de 6 dias, cerca de 7 dias, cerca de 8 dias, cerca de 9 dias, cerca de 10 dias, cerca de 11 dias, cerca de 12 dias, cerca de 13 dias, cerca de 14 dias, cerca de 15 dias, cerca de 15 dias, cerca de 16 dias, cerca de 16 dias, cerca de 17 dias, cerca de 18 dias, cerca de 19 dias, cerca de 20 dias, cerca de 21 dias, cerca de 22 dias, cerca de 23 dias, cerca de 24 dias, cerca de 25 dias, cerca de 25 dias, cerca de 26 dias, cerca de 27 dias, cerca de 28 dias, cerca de 29 dias, cerca de 30 dias, cerca de 31 dias, cerca de 32 dias, cerca de 33 dias, cerca de 34 dias ou cerca de 35 dias.

[00193] Em certas modalidades exemplares, prevê-se que um ciclo de consolidação esteja entre cerca de 7 e 49 dias, entre 14 e 42 dias, entre 21 e 35 dias, entre 21 e 35 dias, entre 23 e 33 dias ou entre cerca de 25 e cerca de 31 dias ou qualquer número de dias entre esses intervalos.

[00194] Em uma modalidade particularmente preferida, prevê-se que um ciclo de consolidação seja de cerca de 28 dias.

[00195] Em certas modalidades exemplares, prevê-se que um ciclo sem tratamento tenha pelo menos cerca de 2 dias, cerca de 3 dias, cerca de 4 dias, cerca de 4 dias, cerca de 5 dias, cerca de 6 dias, cerca de 7 dias, cerca de 8 dias, cerca de 9 dias, cerca de 10 dias, cerca de 11 dias, cerca

de 12 dias, cerca de 13 dias, cerca de 14 dias, cerca de 14 dias, cerca de 15 dias, cerca de 15 dias, cerca de 16 dias, cerca de 17 dias, cerca de 18 dias, cerca de 19 dias, cerca de 20 dias, cerca de 21 dias, cerca de 22 dias, cerca de 23 dias, cerca de 24 dias, cerca de 24 dias, cerca de 25 dias, cerca de 26 dias, cerca de 26 dias, cerca de 27 dias, cerca de 28 dias, cerca de 29 dias, cerca de 30 dias, cerca de 31 dias, cerca de 32 dias, cerca de 33 dias, cerca de 33 dias, cerca de 34 dias ou cerca de 35 dias.

[00196] Em certas modalidades exemplares, prevê-se que um ciclo sem tratamento esteja entre cerca de 7 e 49 dias, entre 14 e 42 dias, entre 21 e 35 dias, entre 21 e 35 dias, entre 23 e 33 dias, ou entre 25 e 31 dias ou qualquer número de dias entre esses intervalos.

[00197] Em modalidade particularmente preferida, prevê-se que um ciclo sem tratamento seja de cerca de 28 dias (+/- 3 dias).

[00198] Em certas modalidades exemplares, blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe são fornecidos em uma dose inicial e/ou uma ou mais doses de escalonamento e/ou uma dose de manutenção. Como aqui utilizado, uma "dose inicial" é a primeira quantidade de dosagem de blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe, por exemplo, cerca de 9 µg/d. Como aqui utilizado, uma "dose de manutenção" é uma quantidade de dosagem de blinatumomabe

e/ou uma variante de blinatumomabe que é administrada mais tarde que uma dose inicial e que é uma quantidade de dosagem maior que a dose inicial. Por exemplo, uma dose inicial pode ser de cerca de 9 µg/d, e uma dose de manutenção pode ser de cerca de 28 µg/d, cerca de 56 µg/d ou cerca de 112 µg/d.

[00199] Em certas modalidades exemplares, blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe são fornecidas a um indivíduo como uma dose inicial, uma dose de manutenção e uma ou mais doses de escalonamento.

[00200] Como usados aqui, uma "dose de escalada" é uma dosagem que é maior que uma dose inicial, mas não é a quantidade da dose de manutenção. Em certas modalidades, uma dose de escalada é uma dosagem que é maior que a quantidade da dose de manutenção. Em uma modalidade exemplar, uma dose de escalonamento é uma dosagem menor que a quantidade da dose de manutenção. Por exemplo, quando a dose de manutenção é de cerca de 56 µg/d ou cerca de 112 µg/d, a dose de escalonamento pode ser de cerca de 28 µg/d.

[00201] Em certas modalidades exemplares, uma dose inicial, uma dose de escalada e/ou uma dose de manutenção podem ser administradas cada um a um indivíduo diariamente por um período de tempo, por exemplo, por cerca de 2 dias, cerca de 3 dias, cerca de 4 dias, cerca de 5 dias, cerca de 6 dias, cerca de 7 dias, cerca de 8 dias, cerca de 9 dias, cerca de 10 dias, cerca de 11 dias, cerca de 12 dias, cerca

de 13 dias, cerca de 14 dias, cerca de 14 dias, cerca de 15 dias, cerca de 16 dias, cerca de 17 dias, cerca de 18 dias, cerca de 19 dias, cerca de 20 dias, cerca de 21 dias, cerca de 22 dias, cerca de 23 dias, cerca de 24 dias, cerca de 25 dias, cerca de 26 dias, cerca de 27 dias, cerca de 27 dias, cerca de 28 dias, cerca de 29 dias, cerca de 30 dias, cerca de 31 dias, cerca de 32 dias, cerca de 33 dias, cerca de 34 dias, cerca de 35 dias, cerca de 36 dias, cerca de 37 dias, cerca de 38 dias, cerca de 39 dias, cerca de 40 dias, cerca de 41 dias, cerca de 42 dias, cerca de 43 dias, cerca de 44 dias, cerca de 45 dias, cerca de 46 dias, cerca de 47 dias, cerca de 48 dias, cerca de 49 dias, cerca de 51 dias, cerca de 52 dias, cerca de 53 dias, cerca de 54 dias, cerca de 55 dias ou cerca de 56 dias.

[00202] Em algumas modalidades, blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe é fornecida em uma dosagem de cerca de 1 µg por dia, cerca de 2 µg por dia, cerca de 3 µg por dia, cerca de 4 µg por dia, cerca de 5 µg por dia, cerca de 6 µg por dia, cerca de 7 µg por dia, cerca de 8 µg por dia, cerca de 9 µg por dia, cerca de 10 µg por dia, cerca de 11 µg por dia, cerca de 12 µg por dia, cerca de 13 µg por dia, cerca de 14 µg por dia, cerca de 15 µg por dia, cerca de 16 µg por dia, cerca de 17 µg por dia, cerca de 18 µg por dia, cerca de 19 µg por dia, cerca de 20 µg por dia, cerca de 21 µg por dia, cerca de 22 µg por dia, cerca de 23 µg por

dia, cerca de 24 µg por dia, cerca de 25 µg por dia, cerca de 26 µg por dia, cerca de 27 µg por dia, cerca de 28 µg por dia, cerca de 29 µg por dia, cerca de 30 µg por dia, cerca de 31 µg por dia, cerca de 31 µg por dia, cerca de 32 µg por dia, cerca de 33 µg por dia, cerca de 34 µg por dia, cerca de 35 µg por dia, cerca de 36 µg por dia, cerca de 37 µg por dia, cerca de 38 µg por dia, cerca de 39 µg por dia, cerca de 40 µg por dia, cerca de 41 µg por dia, cerca de 42 µg por dia, cerca de 43 µg por dia, cerca de 44 µg por dia, cerca de 45 µg por dia, cerca de 46 µg por dia, cerca de 47 µg por dia, cerca de 48 µg por dia, cerca de 49 µg por dia, cerca de 50 µg por dia, cerca de 51 µg por dia, cerca de 52 µg por dia, cerca de 53 µg por dia, cerca de 54 µg por dia, cerca de 55 µg por dia, cerca de 56 µg por dia, cerca de 57 µg por dia, cerca de 58 µg por dia, cerca de 59 µg por dia, cerca de 60 µg por dia, cerca de 61 µg por dia, cerca de 62 µg por dia, cerca de 63 µg por dia, cerca de 64 µg por dia, cerca de 65 µg por dia, cerca de 66 µg por dia, cerca de 67 µg por dia, cerca de 68 µg por dia, cerca de 69 µg por dia, cerca de 70 µg por dia, cerca de 71 µg por dia, cerca de 72 µg por dia, cerca de 73 µg por dia, cerca de 74 µg por dia, cerca de 75 µg por dia, cerca de 76 µg por dia, cerca de 77 µg por dia, cerca de 78 µg por dia, cerca de 79 µg por dia, cerca de 80 µg por dia, cerca de 81 µg por dia, cerca de 82 µg por dia, cerca de 83 µg por dia, cerca de 84 µg por dia, cerca

de 85 µg por dia, cerca de 86 µg por dia, cerca de 87 µg por dia, cerca de 88 µg por dia, cerca de 89 µg por dia, cerca de 90 µg por dia, cerca de 91 µg por dia, cerca de 92 µg por dia, cerca de 93 µg por dia, cerca de 94 µg por dia, cerca de 95 µg por dia, cerca de 96 µg por dia, cerca de 97 µg por dia, cerca de 98 µg por dia, cerca de 99 µg por dia, cerca de 100 µg por dia, cerca de 110 µg por dia, cerca de 111 µg por dia, cerca de 112 µg por dia, cerca de 113 µg por dia, cerca de 114 µg por dia, cerca de 115 µg por dia, cerca de 116 µg por dia, cerca de 117 µg por dia, cerca de 118 µg por dia, cerca de 119 µg por dia, cerca de 120 µg por dia, cerca de 121 µg por dia, cerca de 122 µg por dia, cerca de 123 µg por dia, cerca de 124 mg por dia, cerca de 125 µg por dia, cerca de 126 µg por dia, cerca de 127 µg por dia, cerca de 128 µg por dia, cerca de 129 µg por dia, cerca de 130 µg por dia.

[00203] Em certas modalidades exemplares, blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe é fornecida em uma dosagem entre cerca de 9 µg e cerca de 112 µg por dia. Em outras modalidades exemplares, o blinatumomabe e/ou uma variante do blinatumomabe é fornecido em uma dosagem entre cerca de 9 µg e cerca de 56 µg por dia. Em ainda outras modalidades exemplares, o blinatumomabe e/ou uma variante do blinatumomabe é fornecido em uma dosagem entre cerca de 9 µg e cerca de 28 µg por dia.

[00204] Em certas modalidades exemplares que empregam blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe em um primeiro ciclo de tratamento e/ou em um ou mais ciclos de consolidação, o regime de dosagem compreende a administração de blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe inicialmente a uma dose de cerca de 9 µg/dia, com aumento da dose intra-paciente em intervalos de aproximadamente 7 dias até uma dose máxima de cerca de 28 µg/dia, de cerca de 56 µg/dia ou de cerca de 112 µg/dia. Uma vez atingida a dose máxima, essa dose continua até o primeiro ciclo de tratamento ou o primeiro ciclo de consolidação estar completo.

[00205] Em certas modalidades, um indivíduo receberá uma dose parenteral, por exemplo, uma infusão intravenosa (IV) (por exemplo, via infusão intravenosa contínua (CIVI) de um medicamento que compreende blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe.

[00206] Em certas modalidades exemplares, o blinatumomabe e/ou uma variante do blinatumomabe é fornecido como um frasco de injeção de vidro de uso único de 4 mL contendo um pó liofilizado estéril, sem conservantes, de branco a esbranquiçado, para infusão intravenosa após reconstituição com água estéril para injeção. O frasco comercial padrão de blinatumomabe é de 35 µg (com um enchimento nominal de 38 µg). Em uma modalidade específica, o frasco é reconstituído com 3 mL de água estéril (por

exemplo, água estéril para irrigação) para fornecer uma solução com uma concentração de 12,5 µg/mL. A solução de 12,5 µg/mL pode então ser mais diluída para uma concentração dependente da dose e do volume final da dose antes da administração.

[00207] A solução reconstituída é adicionada a um saco de infusão contendo NaCl a 0,9% e um estabilizador específico do produto (estabilizador de solução IV). O estabilizador da solução IV funciona para impedir a adsorção de blinatumomabe nas superfícies dos componentes da infusão. O estabilizador da solução IV é fornecido em frascos para injetáveis de vidro de 10 ml para uso único como um concentrado líquido estéril, isento de conservantes, claro, incolor a ligeiramente amarelado.

[00208] Em algumas modalidades, a dose selecionada de blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe é administrada por infusão IV, por exemplo, por CIVI. Em uma modalidade, a dose selecionada de blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe é administrada pelo CIVI durante um período de tempo de cerca de 6 horas, cerca de 7 horas, cerca de 8 horas, cerca de 9 horas, cerca de 10 horas, cerca de 11 horas, cerca de 12 horas, cerca de 13 horas, cerca de 14 horas, cerca de 15 horas, cerca de 16 horas, cerca de 17 horas, cerca de 18 horas, cerca de 19 horas, cerca de 20 horas, cerca de 21 horas, cerca de 22 horas,

cerca de 23 horas ou cerca de 24 horas. Em uma modalidade particularmente exemplar, a dose selecionada de blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe é administrada pelo CIVI como uma infusão contínua durante um período de 24 horas.

[00209] Em certas modalidades exemplares, o paciente é selecionado para tratamento com a terapia de combinação da invenção se o paciente tiver confirmado histologicamente o DLBCL que é (1) refratário ao primeiro ou mais tarde tratamento; (2) é uma recaída inicial ou posterior e recebeu pelo menos duas terapias anteriores (uma das quais pode ser terapia de linha de frente); ou (3) recidivou o transplante de células-tronco hematopoiéticas pós-autólogas (TCTH).

[00210] Os medicamentos aqui descritos podem ser fornecidos como um kit que compreende um primeiro recipiente e um segundo recipiente e um folheto informativo. O primeiro recipiente contém pelo menos blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe, e o segundo recipiente contém pelo menos uma dose de um medicamento compreendendo um pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação a antígeno. 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 de medicamentos, como diluentes, filtros, bolsas e linhas de IV, bombas de infusão, agulhas e seringas. Em algumas modalidades preferidas do kit, as instruções declaram que os medicamentos se destinam ao uso no tratamento de um paciente com DLBCL.

### ***Composições Farmacêuticas***

[00211] A invenção se refere às utilizações dos agentes acima descritos para tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos, como descrito Infra. Por conseguinte, blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe e/ou pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da presente invenção podem ser incorporados em composições farmacêuticas adequadas para administração. Tais composições compreendem tipicamente blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe ou pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe e/ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um carreador farmaceuticamente aceitável. Como aqui utilizado, a linguagem "carreador farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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.

[00212] 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, como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metilparabenos; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etilenodiaminotetracético; tampões como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste da tonicidade como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, 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.

[00213] 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, veículos 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, polialcoois 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.

[00214] 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 veículo 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.

[00215] As composições farmacêuticas podem ser incluídas em um recipiente, embalagem ou dispensador, juntamente com instruções opcionais para administração.

[00216] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas de várias maneiras, dependendo do 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.

[00217] Em uma modalidade, doses unitárias ou doses medidas de uma composição que incluem blinatumomabe, variante de blinatumomabe, pembrolizumabe, variante pembrolizumabe e/ou fragmento de ligação a antígeno 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.

[00218] Será prontamente aparente para os versados na técnica que outras modificações e adaptações adequadas dos métodos aqui descritos podem ser feitas usando equivalentes adequados sem se afastar do escopo das modalidades aqui divulgadas. 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.

### **EXEMPLOS**

**Exemplo 1. Estudo de fase aberta de fase 1b que investiga a segurança e a eficácia do blinatumomabe em combinação com o pembrolizumabe em indivíduos adultos com linfoma difuso de células B grandes e recidivadas ou refratárias (DLBCL)**

#### **Sumário**

[00219] O objetivo principal do estudo é determinar a dose máxima tolerada (MTD) de blinatumomabe em combinação com pembrolizumabe em indivíduos adultos com DLBCL recidivado ou refratário (r/r). Os objetivos secundários do estudo são avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética (PK) do blinatumomabe em combinação com pembrolizumabe em indivíduos adultos com DLBCL r/r.

[00220] A hipótese subjacente é que blinatumomabe em combinação com pembrolizumabe será tolerável em r/r DLBCL.

[00221] O ponto final primário é a incidência de toxicidade limitante da dose (DLTs). Os pontos finais secundários são: Taxa de resposta geral (ORR) de Cheson Criteria (2007); Resposta completa (CR) por Cheson Criteria; Duração da resposta (DOR) por ORR, CR e resposta parcial (PR); PFS; OS; Parâmetros de Blinatumomabe PK; e parâmetros

de Pembrolizumabe PK. Os pontos finais de segurança são a incidência e a gravidade dos efeitos adversos.

[00222] Este é um estudo de fase 1b de rótulo aberto, multicêntrico, que testa a combinação de blinatumomabe com pembrolizumabe em r/r DLBCL. O estudo consistirá em 2 porções. A Parte 1 ( $n = 6 - 50$ ) testará a segurança de até 3 níveis diferentes de dose-alvo de blinatumomabe e até 3 programações de blinatumomabe em combinação com pembrolizumabe em um projeto contínuo. (Consulte a Tabela 2.) Uma equipe de revisão do nível de dose (DLRT) analisará os dados de segurança para avaliar possíveis efeitos de fármacos e DLTs. Indivíduos que não estão na dose finalmente selecionada para a parte 2 permanecerão em sua dose inicial durante todo o estudo. A parte 2 ( $n = 36$ ) consistirá em uma coorte de expansão para avaliar os dados de farmacocinética, segurança e eficácia preliminar na dose e no cronograma alvo escolhidos. A dose da parte 2 será determinada pela totalidade dos dados clínicos da parte 1, conforme determinado pelo DLRT.

<b>Braços</b>	<b>Intervenções atribuídas</b>
Experimental: COHORT Ib Blinatumomabe 9 a 28 microgramas mais Pembrolizumabe (dia 1).	Fármacos: Blinatumomabe mais Pembrolizumabe
Experimental: COHORT IIb	Fármacos: Blinatumomabe mais Pembrolizumabe

Blinatumomabe 9 a 28 a 112 microgramas mais Pembrolizumabe (dia 1).	
Experimental: COHORT IIIb Blinatumomabe 9 a 28 a 56 micrograma mais Pembrolizumabe (dia 1).	Fármacos: Blinatumomabe mais Pembrolizumabe
Experimental: COHORT Ia Blinatumomabe 9 a 28 microgramas mais Pembrolizumabe (dia 15).	Fármacos: Blinatumomabe mais Pembrolizumabe
Experimental: COHORT IIa Blinatumomabe 9 a 28 a 112 microgramas mais Pembrolizumabe (dia 19).	Fármacos: Blinatumomabe mais Pembrolizumabe
Experimental: COHORT IIIa Blinatumomabe 9 a 28 a 56 micrograma mais Pembrolizumabe (dia 19).	Fármacos: Blinatumomabe mais Pembrolizumabe
Experimental: Coorte de Expansão Usando o design de coorte de coortes anteriores, onde a Dose Máxima Tolerada foi encontrada	Fármacos: Blinatumomabe mais Pembrolizumabe

**Tabela 2**

[00223] O desenho do estudo inclui:

- Um período de triagem de 21 dias;

- Um período de tratamento padrão (central) do blinatumomabe (primeiro ciclo) de 8 semanas;

- Um segundo ciclo (de consolidação) de blinatumomabe de 28 dias após um período sem tratamento de 28 dias ( $\pm$  3 dias), que pode ser administrado a indivíduos com doença estável (SD), PR ou CR;

-Pembrolizumabe tratamento até progressão da doença ou até 35 ciclos na ausência de progressão da doença:

-No dia 15 do estudo para indivíduos da coorte Ia  
OU

-No dia 1 do estudo para indivíduos das coortes Ib, IIb  
e IIIb

OU

-No dia 19 do estudo para indivíduos da coorte IIa e  
IIIa; e

- Uma visita de acompanhamento de segurança após 30  
dias (+ 7 dias) da última dose de cada protocolo especificado  
em terapia.

[00224] O acompanhamento da sobrevida e a coleta de  
terapias anticâncer subsequentes ocorrerão a cada 12 semanas  
( $\pm$  28 dias) após a visita de acompanhamento de segurança de  
blinatumomabe por até aproximadamente 24 meses a partir da  
última dose de pembrolizumabe. Um máximo de 86 indivíduos  
serão inscritos.

[00225] Resumo dos Critérios de Elegibilidade do Indivíduo: Este estudo procura inscrever indivíduos adultos com Linfoma Difuso de Células B Grandes, confirmado histologicamente, que seja refratário ao primeiro ou mais tarde tratamento, ou que primeiro ou mais tarde recaia e tenha recebido pelo menos 2 terapias anteriores (uma das que pode ser terapia de linha de frente) ou TCTH pós-autólogo recidivado com função orgânica adequada.

[00226] Os indivíduos serão excluídos se tiverem a transformação de Richter (DLBCL decorrente de leucemia linfocítica crônica prévia) ou linfoma primário de células B do mediastino (PMBCL) ou tiverem história ou presença de patologia do sistema nervoso central (SNC) clinicamente relevante, como epilepsia, paresia, afasia, acidente vascular cerebral, lesão cerebral grave, demência, doença de Parkinson, doença cerebelar, síndrome orgânica do cérebro ou psicose ou tem evidência de pneumonite ativa, não infecciosa, ou tem um histórico de doença pulmonar intersticial.

[00227] O blinatumomabe é administrado como uma infusão intravenosa contínua (CIVI). O primeiro ciclo do tratamento com blinatumomabe tem 8 semanas de duração, seguido de um intervalo sem tratamento com 28 dias ( $\pm$  3 dias) de blinatumomabe. A dose inicial de blinatumomabe será de 9  $\mu$ g/dia e a dose será aumentada em intervalos semanais até que a dose alvo seja atingida. Se um indivíduo atender aos

requisitos para a continuação da terapia do estudo, ele poderá receber outro ciclo de blinatumomabe (ciclo de consolidação do ciclo 2) com 28 dias de duração após um intervalo sem tratamento de 28 dias ( $\pm$  3 dias). A dosagem do ciclo de consolidação será a mesma dos primeiros 28 dias do ciclo 1 de blinatumomabe, iniciando em 9  $\mu$ g/dia com escalonamentos semanais de dose até que a dose alvo seja atingida.

[00228] 200 mg de pembrolizumabe serão administrados por via intravenosa (IV) por 30 minutos a cada 3 semanas, começando no dia 15 do estudo na coorte Ia, no dia 1 do estudo nas coortes Ib, IIb e IIIb, no dia 19 do estudo nas coortes IIa e IIIa. (Ciclo de 3 semanas).

[00229] O consentimento informado por escrito deve ser obtido de todos os indivíduos ou representantes legalmente aceitáveis antes que qualquer procedimento específico do estudo seja realizado. Os seguintes procedimentos ocorrerão de acordo com o cronograma de avaliações: histórico médico, demografia, status de desempenho do Grupo de Cooperativa de Oncologia Oriental (ECOG), exame neurológico, exame físico incluindo altura, peso, sinais vitais, medicamentos concomitantes, avaliação de evento adverso/evento adverso grave, eventos relacionados à doença e avaliações de resultados relatados pelo paciente (PRO). Os indivíduos serão submetidos a avaliações

radiológicas (ressonância magnética cerebral (RM), tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) pelo tempo indicado no cronograma de avaliações. As amostras serão coletadas para testes laboratoriais locais, incluindo: biópsia da medula óssea, punção lombar, química, coagulação, hematologia (hemograma completo), imunoglobulinas, urinálise, testes de função tireoidiana, depuração da creatinina (CrCl) e teste de gravidez. Os indivíduos também fornecerão amostras para testes laboratoriais centrais, incluindo: anticorpos anti-blinatumomabe, anticorpos anti-pembrolizumabe, painel imunológico, citocinas séricas, PK (blinatumomabe e pembrolizumabe), biópsia central ou excisional para análise de biomarcadores, PAXgene e doença residual mínima (MRD) por sequenciamento de próxima geração (NGS), conforme indicado no Cronograma de avaliações. Uma lista completa dos procedimentos de estudo, incluindo o tempo de cada procedimento, é descrita mais abaixo e é apresentada nas Figuras 3-6.

[00230] As estimativas de pontos para parâmetros de eficácia serão acompanhadas por intervalos de confiança de 95% nos dois lados, incluindo estimativas de quartis de Kaplan Meier (KM), proporções de KM e proporções binomiais. A farmacocinética será realizada por análise não-

compartimental. As amostras farmacodinâmicas serão resumidas por estatística descritiva.

### ***Doença***

[00231] A imunofenotipagem é um procedimento de diagnóstico essencial que permite a identificação do DLBCL e que o DLBCL seja ainda mais dividido no tipo de centro germinal (GC) (agrupamento de diferenciação (CD) 10+ ou proteína linfoma 6 das células B CD10- (BCL6) + monoclonal de camundongo (MUM1-) e não-GC (CD10-, BCL6- ou CD10-, BCL6+, MUM1+; Hans et al, 2004). A estratificação do centro germinativo/não GC pelo algoritmo Hans fornece informações prognósticas valiosas, mas os dados de suporte são derivados principalmente de pacientes tratados na era pré-rituximabe. Seu valor prognóstico é menos claro em pacientes tratados com imunoquimioterapia em oposição à ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) isoladamente (Nyman et al, 2007). Alternativamente, a diferenciação prognóstica pode ser alcançada com o perfil de expressão gênica (Rosenwald et al., 2002) subdividindo DLBCLs em tipos GC, tipos de células B ativadas (ABC) e também linfoma de células B mediastinais primárias (PMBCL). A estratificação prognóstica entre os subtipos GC e ABC permanece válida em pacientes que recebem imunoquimioterapia (Lenz et al, 2008).

[00232] Os linfomas do tipo GC provavelmente surgem de células B normais do GC e estão associados à translocação

t (14; 18), exclusão de fosfatase e homólogo da tensina (PTEN), amplificação do cluster de ácido micro ribonucleico (RNA) Mutações 17-92 (miR-17-92) e proteína 53 (p53). Pensase que os linfomas ABC se originam de uma célula B pós-GC e são caracterizados pela ativação das vias de sinalização do fator nuclear kappa B (NFkB) e Janus Kinase (JAK) (Lenz e Staudt, 2010).

[00233] O Índice Internacional de Prognóstico (IPI) e o IPI ajustado à idade (aaIPI) foram desenvolvidos como modelos para a previsão de resultados com base em fatores clínicos (O projeto internacional de fatores prognósticos da NHL, 1993) (Tabela 3).

IPI		aaIPI	
Grupo de risco	Fatores de IPI	Grupo de risco	Fatores de IPI
Baixo	0 or 1	Baixo	0
Intermediário baixo	2	Intermediário baixo	1
Intermediário superior	3	Intermediário superior	2
Superior	4 or 5	Superior	3

Fatores de IPI:

Mais de 60 anos de idade (não usado para aaIPI)

Estágio III/IV da doença

Nível de lactato desidrogenase elevado

Escore de desempenho ECOG  $\geq 2$

Doença extranodal > 1 local (não usado para aaIPI)

**Tabela 3. Índice Prognóstico Internacional (IPI) para DLBCL. aaIPI = Índice Prognóstico Internacional ajustado à**

**idade; DLBCL = linfoma difuso de células B grandes; ECOG =**

**Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental.**

[00234] O aaIPI é amplamente utilizado para estratificação e análise de ensaios clínicos. Os dados para o IPI derivam da era pré-rituximabe e, quando a imunoquimioterapia é usada como tratamento de primeira linha, o IPI parece menos preditivo em algumas séries (Sehn et al, 2007), mas não em outras (Ziepert et al, 2010). Uma versão revisada foi desenvolvida na era pós-rituximabe e ainda está sendo avaliada (Sehn et al, 2007).

### **Fundamentação**

[00235] Tanto a expressão PD-L1 quanto a PD-L1 solúvel foram relatadas no DLBCL e a expressão desses ligantes foi correlacionada com um prognóstico inferior (Andorsky et al., 2011). Inibidores do ponto de verificação imune, incluindo o pembrolizumabe, estão sendo aktivamente investigados em neoplasias hematológicas e demonstraram atividade de agente único em linfomas, incluindo DLBCL (Kiyasu et al, 2015; Lesokhin et al, 2016). Atualmente, o estudo KEYNOTE 013 está testando o pembrolizumabe em uma coorte de indivíduos com DLBCL.

[00236] Além disso, estudos pré-clínicos de blinatumomabe identificaram o envolvimento do eixo PD 1/PD-L1 como um mecanismo potencial de resistência à terapia mediada por BiTE®. Na LLA r/r, foi observada uma regulação

positiva da PD-L1 nos linfoblastos de um paciente que recebeu blinatumomabe (Köhne et al., 2015) e bloqueio in vitro da lise aumentada da leucemia mieloide aguda no eixo PD-1/PD-L1 (AML) pelo construto anticorpo CD33/CD3 BiTE® AMG 330 (Krupka et al., 2016). De acordo com esses dados, usando linhagens celulares AML projetadas para superexpressar ectopicamente ligantes de células T individuais, Lazlo et todos demonstraram que a expressão de PD L1 e PL L2 reduziu significativamente a atividade anti-leucêmica do AMG 330 (Lazlo et al, 2015). Da mesma forma, Kenderian et al. (2016) mostraram que a incubação de amostras AML primárias com células T do receptor de antígeno quimérico CD 123 (CAR-T) ou CD-33 CAR-T resultou em uma significativa regulação positiva da PD-1 nas células T da AML e PD L1 na AML explosões. Usando um modelo de xenoenxerto AML, eles demonstraram que a combinação de um anticorpo PD-1 bloqueador mais CD-33 ou CD-123 CAR-T aumentou a atividade anti-leucêmica do agente único, prolongando significativamente a sobrevida. O bloqueio duplo in vitro de PD-1 e PD-L1 com uma atividade citolítica CEA BiTE aprimorada do BiTE em tumores sólidos (Osada et al., 2015). Finalmente, pacientes pediátricos com LLA demonstraram aumento da expressão de PD-L1 em blastos leucêmicos e o tratamento combinado com blinatumomabe e pembrolizumabe foi viável e induziu uma resposta em um paciente pediátrico com LLAO alloHSCT.

recidivado (Feuchtinger et al., 2015). Juntos, esses dados sugerem que o pembrolizumabe pode desencadear uma resposta imune policlonal contra o antígeno tumoral endógeno, além de melhorar a resposta imune específica ao CD-19 provocada pelo blinatumomabe, potencialmente levando a um efeito sinérgico.

### ***Seleção da dose de pembrolizumabe***

[00237] A dose de pembrolizumabe planejada para ser estudada neste estudo é de 200 mg Q3W. A dose recentemente aprovada nos Estados Unidos e em vários outros países para o tratamento de indivíduos com melanoma é de 2 mg/kg Q3W. As informações sobre a justificativa para a seleção de 200 mg de Q3W estão resumidas abaixo.

[00238] No KEYNOTE-001, um estudo aberto de fase 1 foi conduzido para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacocinética (DP) e atividade antitumoral do pembrolizumabe quando administrado em monoterapia. A porção de escalonamento da dose deste estudo avaliou três níveis de dose, 1 mg/kg, 3 mg/kg e 10 mg/kg, administrados a cada 2 semanas (Q2W) e as coortes de expansão da dose avaliaram 2 mg/kg Q3W e 10 mg/kg Q3W em indivíduos com tumores sólidos avançados. Todos os níveis de dose foram bem tolerados e não foram observadas toxicidades limitantes da dose. Este primeiro estudo em humanos com pembrolizumabe mostrou evidência de envolvimento alvo e evidência objetiva de redução do tamanho do tumor em todos os níveis de dose.

Nenhum MTD foi identificado. Além disso, duas avaliações de coorte randomizadas de indivíduos com melanoma recebendo pembrolizumabe na dose de 2 mg/kg versus 10 mg/kg de Q3W foram concluídas e uma coorte randomizada avaliando 10 mg/kg de Q3W versus 10 mg/kg de Q2W também foi concluída. Os dados clínicos de eficácia e segurança demonstram uma falta de diferenças importantes no perfil de eficácia ou segurança entre doses.

[00239] Um corpo de evidência integrado sugere que 200 mg a cada 3 semanas (Q3W) devem fornecer resposta semelhante a 2 mg/kg de Q3W, 10 mg/kg de Q3W e 10 mg/kg de Q2W. Anteriormente, foi encontrada uma relação plana de exposição-resposta ao pembrolizumabe para eficácia e segurança em indivíduos com melanoma na faixa de doses entre 2 mg/kg e 10 mg/kg. Espera-se que as exposições a 200 mg Q3W estejam dentro desse intervalo e serão próximas às obtidas com a dose de 2 mg/kg Q3W.

[00240] Foi desenvolvido um modelo farmacocinético populacional (PK), que caracterizou a influência do peso corporal e de outras covariáveis de pacientes na exposição. O perfil de PK do pembrolizumabe é consistente com o de outros anticorpos monoclonais humanizados, que normalmente apresentam uma baixa depuração e um volume limitado de distribuição. Prevê-se que a distribuição das exposições da dose fixa de 200 mg se sobreponha consideravelmente às

obtidas com a dose de 2 mg/kg e, principalmente, manterá as exposições individuais dos pacientes dentro da faixa de exposição apresentada no melanoma, associada à resposta clínica máxima. As propriedades farmacocinéticas do pembrolizumabe e, especificamente, a dependência do peso na depuração e no volume de distribuição são consistentes, sem vantagem significativa na dosagem baseada em peso em relação à dosagem fixa.

[00241] Ao traduzir para outras indicações de tumores, podem-se esperar relações de exposição-resposta semelhantes para eficácia e segurança, como observadas em indivíduos com melanoma, pois o efeito antitumoral do pembrolizumabe é impulsionado pela ativação do sistema imunológico, e não por uma interação direta com o tumor células, tornando-o independente do tipo de tumor específico. Além disso, os resultados de farmacocinética disponíveis em indivíduos com melanoma, CPCNP e outros tipos de tumores suportam uma falta de diferença significativa nas exposições farmacocinéticas obtidas nas doses testadas entre os tipos de tumores. Assim, o regime de dose fixa de 200 mg Q3W também é considerado uma dose fixa apropriada para outras indicações tumorais.

[00242] Um regime de dose fixa simplificará o regime de dosagem para ser mais conveniente para os médicos e reduzir o potencial de erros de dosagem. Um esquema de

dosagem fixo também reduzirá a complexidade da cadeia logística nas instalações de tratamento e reduzirá o desperdício. Os dados existentes sugerem 200 mg Q3W como a dose apropriada para pembrolizumabe.

### ***Seleção da dose de Blinatumomab***

[00243] Três doses-alvo serão potencialmente testados na parte 1 em um projeto de escalonamento de dose, começando na dose-alvo mais baixa de 28 µg/dia do blinatumomabe, com o foco principal em identificar uma dose combinada segura. O blinatumomabe será aumentado gradualmente até que a dose-alvo apropriada seja atingida. Este paradigma de dosagem baseia-se em dados de segurança e eficácia do Estudo de fase 1 MT103-104 em NHL (incluindo DLBCL) e do Estudo de fase 2 MT103-208 em DLBCL no qual o blinatumomabe foi testado em monoterapia.

[00244] A dosagem em etapas de blinatumomabe foi implementada para mitigar o potencial de eventos adversos associados à ativação excessiva de células T e liberação de citocinas. O blinatumomabe foi associado à elevação transitória de citocinas séricas, especialmente IL-6, IL-10 e IFN-γ, a elevação de citocinas ocorreu em grande parte nos primeiros dois dias após a dose inicial de blinatumomabe (Armand et al, 2013).

[00245] Consequentemente, eventos adversos potencialmente relacionados à ativação de células T e

liberação de citocinas, como a síndrome de liberação de citocinas (SRC) e eventos neurológicos são mais frequentes no momento do início do tratamento com blinatumomabe. Foi demonstrado que a dosagem passo a passo atenua a liberação de citocinas e reduz a ocorrência/gravidade desses eventos em estudos anteriores (MT103-104 e MT103-208).

[00246] No estudo MT103-208, eventos adversos emergentes (TEAEs) de tratamento neurológico de grau 3 ou superior foram relatados em 21,7% dos indivíduos que receberam dosagem gradual e 100% dos indivíduos que receberam dosagem plana com tempo médio de início de 18 dias. Não foi relatada SRC no MT103-208, no entanto, foi relatada SRC de grau 3 em 2% dos indivíduos do Estudo MT103-211 em LLA r/r com tempo médio de início de 2 dias.

[00247] A Parte 2 consistirá em uma coorte de expansão para garantir a segurança adequada e os dados de PK são coletados. A dose alvo de blinatumomabe será baseada nos dados de segurança da parte 1.

[00248] Para minimizar o risco de RSC e eventos neurológicos, todos os pacientes receberão dexametasona profilática para cada início da infusão de blinatumomabe e aumento da dose: 20 mg por via oral entre 6 a 12 horas e 1 hora antes da infusão. Em caso de sinais de RSC, a dexametasona receberá 8 mg por via oral 3 vezes ao dia por até 72 horas.

***Regras de escalonamento/redução de escalonamento de design e blinatumomabe***

**Parte 1**

[00249] Para a parte 1, a inscrição de indivíduos na coorte 1a é descrita no esquema da Figura 1. Blinatumomabe foi dosado como uma infusão intravenosa contínua (CIVI) por 8 semanas. A dose inicial foi de 9 µg/dia e a dose foi aumentada após 7 dias para uma dose alvo de 28 µg/dia. A visão geral do status da coorte 1a é mostrada na Figura 9. Uma visão geral de um único indivíduo (coorte 1a) é mostrada na Figura 10.

[00250] Dependendo da tolerabilidade, a dose alvo de blinatumomabe será aumentada para um máximo de 112 µg/dia na coorte IIa e IIb, com possível redução para 56 µg/dia nas coortes IIIa e IIIb. O pembrolizumabe foi dosado por infusão intravenosa (IV) de 200 mg no Q3W a partir do dia 15 do estudo na coorte Ia, será iniciado no dia 1 do estudo nas coortes Ib, IIb e IIIb e no dia 19 do estudo nas coortes IIa e IIIa.

[00251] Os indivíduos que não atendem aos critérios para descontinuação do produto sob investigação (PI) são elegíveis para um segundo ciclo de blinatumomabe (consolidação) que consiste em um CIVI de 28 dias após um intervalo sem tratamento de 28 dias ( $\pm$  3 dias) blinatumomabe. O blinatumomabe será iniciado a 9 µg/dia e aumentado a cada

7 dias para a dose alvo máxima de blinatumomabe na coorte designada.

[00252] Os indivíduos serão inscritos na parte 1, com até 6 indivíduos inscritos por coorte. Em qualquer coorte, assumindo tolerabilidade adequada ( $\leq 1$  DLT), até 10 indivíduos podem ser inscritos para garantir segurança adequada e os dados de farmacocinética são coletados. A decisão de expandir uma coorte será tomada pelo DLRT.

[00253] O MTD do blinatumomabe será definido como o nível de dose em que no máximo 1 de 6 indivíduos experimentam um DLT ou a dose máxima administrada (MAD). O MAD a ser testado será de 112 µg/dia (coorte IIa e IIb). O MTD define as regras de parada para o estudo. Os indivíduos que descontinuarem o tratamento antes de atingir a dose alvo na parte 1 serão substituídos.

[00254] O DLRT revisará os dados disponíveis na parte 1 para determinar se o blinatumomabe é seguro e tolerável, conforme definido pelos critérios do DLT, levando em consideração a relação risco-benefício geral. O DLRT atenderá quando qualquer um dos seguintes critérios for atendido: dois ou mais indivíduos tiveram um DLT em uma coorte; seis indivíduos estão matriculados em uma coorte e todos completaram o período de observação DLT; e no caso de uma coorte ser expandida para 10, o DLRT também poderá se

reunir após todos os participantes terem concluído o período de observação do DLT.

[00255] Com base na totalidade dos dados clínicos, o DLRT pode recomendar a expansão de uma coorte para um máximo de 10 indivíduos, se a coleta de mais dados for considerada justificada.

### Parte 2

[00256] Para a parte 2, a dosagem será determinada com base na segurança da combinação de blinatumomabe e pembrolizumabe e no MTD do blinatumomabe estabelecido na parte 1 por DLRT. A Parte 2 consistirá em uma coorte de expansão para coletar mais dados de segurança e farmacocinética, além de fornecer uma estimativa preliminar da eficácia da combinação de blinatumomabe e pembrolizumabe. As toxicidades limitantes da dose serão monitoradas para garantir que não atinjam um limite predefinido de 25%. Se esse limite for atingido, o DLRT poderá mudar para outra dose/programação testada na fase 1, parte 1, com base na totalidade dos dados disponíveis. Os detalhes dos limites da DLT e dos pontos finais do estudo são discutidos abaixo.

### ***Critério de inclusão***

[00257] Para ser elegível para participação neste estudo, o indivíduo deve atender aos seguintes critérios: o indivíduo forneceu um consentimento informado por escrito antes do início de qualquer procedimento específico do

estudo; idade ≥ 18 anos no momento do consentimento informado; ter DLBCL confirmado histologicamente que seja refratário ao primeiro ou mais tarde tratamento, ou uma recaída primeiro ou mais tarde AND recebeu pelo menos 2 terapias anteriores (uma das quais pode ser terapia de linha de frente) ou HSCT pós-autólogo decorrido; ter doença mensurável definida como pelo menos 1 lesão que possa ser medida com precisão em pelo menos 2 dimensões com tomografia computadorizada em espiral (TC) (a medida mínima deve ser > 15 mm no diâmetro mais longo OU > 10 mm no eixo curto); demonstrar função orgânica adequada; tiver resolução do(s) efeito(s) tóxico(s) da quimioterapia anterior mais recente com grau 1 ou menos (exceto alopecia) (se o paciente recebeu cirurgia ou radioterapia maior que > 30 Gy, ele deve ter se recuperado da toxicidade e/ou complicações da intervenção); as mulheres com potencial para engravidar devem ter um teste de gravidez na urina ou soro negativo dentro de 72 horas antes de receber a primeira dose do medicamento do estudo (se o teste de urina for positivo ou não puder ser confirmado como negativo, será necessário um teste de gravidez sérico); as mulheres com potencial para engravidar devem estar dispostas a usar um método contraceptivo adequado para o curso do estudo até 120 dias após a última dose da medicação em estudo (a abstinência é aceitável se esse for o estilo de vida habitual e a contracepção preferida para o indivíduo);

indivíduos do sexo masculino com potencial para engravidar devem concordar em usar um método contraceptivo adequado, começando com a primeira dose da terapia em estudo até 120 dias após a última dose da terapia em estudo (a abstinência é aceitável se esse for o estilo de vida usual e a contracepção preferida para o indivíduo); Status de desempenho do grupo de oncologia cooperativa oriental (ECOG)  $\leq 2$ ; expectativa de vida de  $\geq 12$  semanas na opinião do Investigador; e o indivíduo deve ser capaz de fornecer uma biópsia central ou excisional avaliável antes do início do tratamento (para doença refratária, o tecido de biópsia coletado até 3 meses antes do primeiro dia de estudo é aceitável; para doença recidivada, biópsia coletada até 28 dias antes do primeiro dia de estudo, o tratamento é aceitável).

#### ***Critério de exclusão***

[00258] Os indivíduos que atenderem a qualquer um dos seguintes critérios de exclusão não serão elegíveis para participar deste estudo: transformação de Richter (DLBCL decorrente de leucemia linfocítica crônica prévia) ou PMBCL; tem uma história ou presença de patologia clinicamente relevante do SNC, como epilepsia, paresia, afasia, acidente vascular cerebral, lesão cerebral grave, demência, doença de Parkinson, doença cerebelar, síndrome cerebral orgânica ou psicose; tem doença que é adequada para terapia local

administrada com intenção curativa; está atualmente recebendo tratamento em outro dispositivo de investigação ou estudo sobre fármacos, ou menos de 30 dias após o término do tratamento em outro (s) dispositivo (s) de investigação ou medicamento (s). Trinta dias são calculados a partir do dia 1 da terapia especificada pelo protocolo; tem diagnóstico de imunodeficiência ou está recebendo terapia com esteroides sistêmicos (em doses superiores a 10 mg por dia de equivalente à prednisona) ou qualquer outra forma de terapia imunossupressora dentro de 7 dias antes da primeira dose da terapia especificada em protocolo (o uso de doses fisiológicas de corticosteroides pode ser aprovado após consulta ao patrocinador); teve um anticorpo monoclonal anticâncer anterior administrado dentro de 30 dias antes do primeiro dia de tratamento em estudo ou que não se recuperou (isto é, ≤ grau 1 ou na linha de base) de eventos adversos devido a agentes administrados mais de 28 dias antes; teve quimioterapia prévia, terapia de moléculas pequenas direcionada ou radioterapia dentro de 14 dias antes do primeiro dia de tratamento em estudo ou que não se recuperou (isto é, ≤ grau 1 ou na linha de base) de eventos adversos devido a um agente administrado anteriormente (indivíduos com ≤ neuropatia de grau 2 ou alopecia de grau 2 são uma exceção a esse critério e podem se qualificar para o estudo); foi submetido a TCTH alogênico prévio nos últimos 5 anos ou

mais de 5 anos atrás, mas tem doença ativa do enxerto contra hospedeiro (GvHD) que requer tratamento sistêmico; recebeu TCTH autólogo dentro de 6 semanas antes do início do tratamento; exigiu transfusão de produtos sanguíneos (incluindo plaquetas ou glóbulos vermelhos) ou administração de fatores estimuladores de colônias (incluindo fatores estimuladores de granulócitos, fatores estimuladores de granulócitos macrófagos-colônias ou eritropoietina recombinante) dentro de 14 dias antes do primeiro dia do tratamento do estudo; tem histórico de outras neoplasias nos últimos 3 anos, com exceção das neoplasias tratadas com intenção curativa e sem doença ativa conhecida presente por  $\geq 3$  anos antes da inscrição e que apresentam baixo risco de recorrência pelo médico assistente, tratado adequadamente - câncer de pele de melanoma ou lentigo maligno sem evidência de doença, carcinoma cervical tratado adequadamente *in situ* sem evidência de doença, carcinoma ductal de mama tratado adequadamente *in situ* sem evidência de doença, neoplasia intraepitelial da próstata sem evidência de câncer de próstata ou não invasivo papilar urotelial não invasivo carcinoma ou carcinoma *in situ*; conhece metástases ativas no SNC e/ou meningite carcinomatosa (indivíduos com metástases cerebrais tratadas anteriormente podem participar desde que sejam estáveis (sem evidência de progressão por imagem (usando a mesma modalidade de imagem para cada avaliação,

ressonância magnética) ou tomografia computadorizada) pelo menos 28 dias antes da primeira dose do tratamento experimental e quaisquer sintomas neurológicos retornaram à linha de base), não apresentam evidências de metástases cerebrais novas ou em expansão e não usam esteroides por pelo menos sete dias antes da terapia especificada pelo protocolo - esta exceção não inclui meningite carcinomatosa que é excluída independentemente da estabilidade clínica); tem doença autoimune ativa que exigiu tratamento sistêmico nos últimos 2 anos (ou seja, com o uso de agentes modificadores da doença, corticosteroides ou medicamentos imunossupressores) (terapia de reposição (por exemplo, tiroxina, insulina ou terapia fisiológica de reposição de corticosteroides para insuficiência adrenal ou hipofisária, etc.) não é considerado uma forma de tratamento sistêmico); tem histórico de pneumonite (não infecciosa) que requer esteroides ou pneumonite atual; tem um histórico de doença pulmonar intersticial; tem uma infecção ativa não controlada que requer terapia sistêmica; está grávida ou amamentando ou espera engravidar ou ter filhos dentro da duração projetada do estudo, começando com a visita de triagem até 120 dias após a última dose do tratamento experimental; recebeu terapia prévia com um agente anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ou se o indivíduo já participou anteriormente de ensaios clínicos Merck MK-3475 (pembrolizumabe); recebeu

terapia prévia com anti-CD19; tem uma hipersensibilidade conhecida a imunoglobulinas ou qualquer outro componente da formulação de medicamentos do estudo; tem um histórico conhecido de vírus da imunodeficiência humana (HIV) (anticorpos anti-HIV 1 e/ou HIV 2); conhece hepatite B ativa (por exemplo, antígeno da hepatite B (HBsAg) reativo) ou hepatite C (por exemplo, é detectado RNA do HCV (qualitativo); recebeu uma vacina viva dentro de 30 dias do início planejado da terapia especificada no protocolo; é provável que o indivíduo não esteja disponível para concluir todas as visitas ou procedimentos de estudo exigidos pelo protocolo e/ou para cumprir todos os procedimentos de estudo exigidos com o melhor conhecimento do indivíduo e do investigador; ou histórico ou evidência de qualquer outro distúrbio, condição ou doença clinicamente significativa (com exceção dos descritos acima) que, na opinião do investigador ou médico, se consultado, representaria um risco à segurança do indivíduo ou interferir no estudo avaliação, procedimentos ou conclusão.

#### ***Procedimentos de tratamento***

[00259] O blinatumomabe será fornecido como frascos para injetáveis de vidro de uso único de 4 mL contendo um pó liofilizado estéril, isento de conservantes, branco a esbranquiçado para infusão intravenosa após reconstituição com água estéril para injeção. Água estéril para injeção e

suprimentos necessários para reconstituição e injeção de blinatumomabe não serão fornecidos aos locais clínicos.

[00260] Para preparar o blinatumomabe para infusão intravenosa contínua (CIVI), o pó liofilizado é reconstituído com água estéril para injeção. A solução reconstituída é adicionada a um saco de infusão contendo NaCl a 0,9% e um estabilizador específico do produto (estabilizador de solução IV). O estabilizador da solução IV funciona para impedir a adsorção de blinatumomabe nas superfícies dos componentes da infusão. O estabilizador de solução IV é fornecido em frascos para injetáveis de vidro de 10 ml para uso único como um concentrado líquido estéril, isento de conservantes, límpido, incolor a levemente amarelo.

[00261] O blinatumomabe é administrado como um CIVI. As bolsas de infusão serão trocadas pelo pessoal de enfermagem local ou por profissionais de saúde em casa treinados no protocolo e na administração adequada de blinatumomabe. O primeiro ciclo de tratamento com blinatumomabe tem 8 semanas de duração (veja a Figura 1).

[00262] O primeiro ciclo é seguido por um intervalo sem tratamento de 28 dias ( $\pm$  3 dias) blinatumomabe. Os indivíduos que não atenderem aos critérios de descontinuação após o intervalo sem tratamento com blinatumomabe podem receber um ciclo de consolidação de blinatumomabe (ciclo 2)

com 28 dias de duração. No ciclo 1 e no ciclo de consolidação, a dose inicial de blinatumomabe será de 9 µg/dia e será aumentada em intervalos de 7 dias até que a dose alvo seja atingida. A dosagem e a programação estão descritas abaixo.

[00263] A administração do medicamento não deve ser interrompida, se possível. Em caso de interrupção da infusão, devido a qualquer motivo técnico ou logístico, a interrupção deve ser o mais curta possível e a infusão deve continuar o mais cedo possível. Cada interrupção com mais de 1 hora deve ser documentada. A administração da pré-medicação com dexametasona ocorrerá como descrito abaixo. Se a infusão for interrompida, se possível, o tempo total de infusão deve ser igual a 56 dias no primeiro ciclo ou 28 dias no segundo ciclo.

[00264] Uma dose até 10% maior que a dose pretendida de blinatumomabe (por dia) pode não exigir intervenção específica. Em caso de overdose ou erro de medicação, a infusão deve ser imediatamente interrompida. Recomenda-se cuidados de rotina e sintomáticos de acordo com a prática médica padrão. Quando o paciente estiver estabilizado e não forem observados achados de segurança clinicamente relevantes devido ao blinatumomabe, a retomada do blinatumomabe na dose correta pode ser considerada após consulta ao monitor médico da Amgen.

[00265] Para o blinatumomabe, uma dose superior a 10% superior à dose pretendida será considerada clinicamente importante e classificada como um evento adverso grave sob o critério de "outro evento grave clinicamente importante". Se a overdose resultar em eventos adversos adicionais, o indivíduo deve ser seguido com cuidado até que todos os sinais de toxicidade sejam resolvidos e o (s) evento (s) adverso (s) deve (m) ser registrado/relatado(s) na Seção 9 do protocolo.

[00266] A dose, a data/hora de início e término e o número de lote da terapia especificada pelo protocolo devem ser registrados no CRF de cada indivíduo. A data e hora da bolsa de infusão mudam, todos os horários de início e término da infusão e todas as modificações de dose também devem ser registradas com precisão.

[00267] Os indivíduos que foram reduzidos da dose terão a opção de voltar a aumentar para níveis mais altos de dose dentro da coorte de doses designada, assim que o evento adverso for resolvido para grau 1 ou menos por pelo menos 7 dias.

[00268] O reinício da infusão deve ser realizado no hospital, sob supervisão do investigador. Antes do reinício do blinatumomabe, a pré-medicação com dexametasona deve ser administrada conforme descrito na Tabela 7. O indivíduo deve ser observado durante a noite para possíveis efeitos

colaterais após o reinício, no hospital ou no ambulatório, conforme o caso.

[00269] Além dos eventos descritos acima, a dose pode ser temporária ou permanentemente reduzida se, por julgamento do investigador, for necessária por razões de segurança.

[00270] Após pelo menos 7 dias de dosagem no nível reduzido, a dose pode ser aumentada de volta ao próximo nível de dose mais alto. Uma interrupção da infusão de mais de 14 dias devido a um evento adverso relacionado ao blinatumomabe levará à descontinuação permanente do tratamento. Em caso de dificuldades logísticas, o reinício do tratamento pode ser adiado por até 7 dias adicionais, sem resultar na interrupção permanente do tratamento. O tratamento também pode ser interrompido ou descontinuado permanentemente, a critério do investigador, se qualquer evento adverso clínico/laboratorial for considerado clinicamente relevante.

[00271] No caso de sinais de liberação de citocinas, a dexametasona deve ser administrada por via oral ou IV a uma dose máxima de 3 x 8 mg/dia por até 72 horas.

Dosagem, administração e programação de pembrolizumabe

[00272] O tratamento experimental deve começar o mais próximo possível da data em que o indivíduo é alocado/designado. O tratamento com pembrolizumabe a ser utilizado neste estudo está descrito abaixo na Tabela 4.

[00273] O cronograma da dosagem de pembrolizumabe e as avaliações relacionadas para a coorte Ia são fornecidas nas Figuras 3 e 4, para as coortes Ib, IIb e IIIb na Figura 5, e para as coortes IIa e IIIa na Figura 6. O pembrolizumabe será administrado na dose de 200 mg, utilizando uma infusão intravenosa de 30 minutos. Os sítios devem fazer todos os esforços para atingir o tempo de infusão o mais próximo possível de 30 minutos. No entanto, dada a variabilidade das bombas de infusão de um local para outro, é permitida uma janela entre - 5 minutos e + 10 minutos (isto é, o tempo de infusão é de 30 minutos 5 minutos/+ 10 minutos).

[00274] Para este estudo, uma overdose de pembrolizumabe será definida como  $\geq 1000$  mg (5 vezes a dose) de pembrolizumabe. Não existe informação específica disponível sobre o tratamento de sobredosagem com pembrolizumabe. No caso de sobredosagem com pembrolizumabe, o indivíduo deve ser observado de perto quanto a sinais de toxicidade. Tratamento de suporte apropriado deve ser fornecido se clinicamente indicado.

Fármaco	Dose/ Potênc ia	Frequênc ia da Dose	Comprime nto máximo de dosagem	Via de administr ação	Regime	Uso
Pembrolizu mabe	200 mg	A cada 21 dias	Até 35 ciclos	Intravenoso	<b>Diá 1 de cada ciclo) A partir do dia 15 do</b>	Experimen tal

					<b>estudo (coort e Ia), dia 1 do estudo (coort es Ib, IIb e IIIb) e dia 19 do estudo (coort es IIa e IIIa) (Ciclo s de 21 dias)</b>	
--	--	--	--	--	---	--

**Tabela 4. Tratamento experimental**

[00275] A pré-medicação obrigatória com dexametasona é necessária 6 a 12 horas e 1 hora antes de cada ciclo de tratamento e etapa de dose para a prevenção da RSC resultante do tratamento com blinatumomabe. A pré-medicação com dexametasona também será necessária antes de reiniciar o blinatumomabe após uma interrupção da dose devido a um evento adverso ou problema técnico/logístico. Consulte a Tabela 5 para obter detalhes.

<b>Fase de tratamento</b>	<b>Indivíduos-alvo:</b>	<b>Dose de Dexametasona</b>
Dexametasona pré-dose antes de cada ciclo de tratamento com Blinatumomabe e antes de cada aumento da etapa da dose	Todos os indivíduos	Dexametasona 20 mg IV: dentro de 1 hora antes do início do tratamento em cada ciclo de tratamento e dentro de 1 hora antes do passo da dose (aumento).

Interrupção da infusão/modificação da dose devido a evento adverso ou interrupção devido a evento técnico/logístico	Indivíduos que interrompem o tratamento > 4 horas	Dexametasona 20 mg IV: dentro de 1 hora antes do início do tratamento
Em caso de sinais de RSC	Indivíduos com sinais de RSC	Dexametasona por via oral ou IV em uma dose máxima de 3 doses de 8 mg/dia (24 mg/dia) por até 72 horas. A dose deve ser reduzida gradualmente ao longo de 4 dias.
Interrupção da infusão/modificação da dose devido a eventos neurológicos	Indivíduos com evento neurológico	A dexametasona deve ser administrada em uma dose de pelo menos 24 mg/dia por até 72 horas. A dexametasona será então reduzida gradualmente ao longo de 4 dias.

**Tabela 5. Tratamento e eventos anteriores à dexametasona.**

[00276] O blinatumomabe deve ser administrado usando bombas de infusão aprovadas para uso pelas autoridades reguladoras apropriadas no país em que o paciente está sendo tratado. A infusão de blinatumomabe para solução será preparada em sacos para infusão intravenosa e entregue através de linhas de infusão compatíveis com o produto sob investigação, conforme descrito no IPIM. A solução final para infusão de blinatumomabe não deve entrar em contato com a bomba a qualquer momento.

***Procedimentos de Estudo*****Cronograma de Avaliações**

[00277] As Figuras 3-6 descrevem esboços dos procedimentos necessários em cada visita.

**Critérios para avaliação de doenças**

[00278] A atividade antitumoral será avaliada usando os Critérios de Resposta Revisada para Linfoma Maligno (Cheson et al, 2007) (Figura 7). Os critérios do Grupo de Trabalho Internacional serão aplicados pelo local como a principal medida para avaliação da resposta à doença e como base para todas as diretrizes do protocolo relacionadas ao status da doença (por exemplo, descontinuação da terapia do estudo).

[00279] A atividade antitumoral também será avaliada por revisão central independente como parte das análises exploratórias usando a Classificação de Lugano (Cheson et al, 2014). A avaliação da resposta do linfoma por CT/PET é baseada nos critérios de resposta do Grupo de Trabalho Internacional para o linfoma maligno (Cheson et al, 2007). A leitura local usando a classificação Cheson (avaliação do investigador com leitura radiológica do local) será usada para determinar a elegibilidade e o gerenciamento do indivíduo. O patrocinador também receberá imagens radiológicas e uma análise retrospectiva da elegibilidade do indivíduo e resposta ao tratamento pode ser realizada por um

fornecedor central. O fornecedor central avaliará a resposta do linfoma usando a classificação de Lugano e Cheson. A avaliação dos sintomas do linfoma B deve ocorrer com cada avaliação da resposta à doença do linfoma (Figura 8).

### **Avaliações Farmacocinéticas**

#### Blinatumomabe

[00280] Avaliações farmacocinéticas (PK) serão necessárias para todos os indivíduos que recebem blinatumomabe. Nas coortes Ia, Ib, IIb e IIIb, as amostras de blinatumomabe serão coletadas no dia 1 (pré-dose, 4, 6, 8 h após o início da infusão de 9 µg/d), dia 2 (a qualquer momento), dia 8 (6 - 10 h após o início da infusão de 28 µg/d), dia 10 (a qualquer momento), dia 15 (6 - 10 h após o início da infusão de 112 µg/d na coorte IIb ou 56 µg/d na coorte IIIb ou a qualquer momento se a dose de 28 µg/d foi administrada continuamente na coorte Ib ou 1 hora após o término da infusão de pembrolizumabe na coorte Ia), dia 22 (a qualquer momento), dia 29 (a qualquer momento) e dia 43 (a qualquer momento) no ciclo 1. Nas coortes IIa e IIIa, as amostras de blinatumomabe serão coletadas no dia 1 (pré-dose, 4, 6, 8 horas após o início da infusão de 9 µg/d), dia 2 (a qualquer momento), dia 8 (6 a 10 horas após início da infusão de 28 µg/d), dia 10 (a qualquer momento), dia 15 (6 a 10 horas após o início da infusão de 112 µg/d na coorte IIa ou infusão de 56 µg/d na coorte IIIa), dia 19 (1 hora

após o término da infusão de pembrolizumabe), dia 26 (a qualquer momento) e dia 40 (a qualquer momento) no ciclo 1.

#### Pembrolizumabe

[00281] Serão necessárias avaliações farmacocinéticas para todos os indivíduos que recebem pembrolizumabe. Para a coorte Ia, as amostras de PK serão coletadas na pré-dose (dentro de 24 horas antes da infusão) antes das seguintes infusões: no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 15 do estudo) e nos ciclos 2 de pembrolizumabe (dia 36 do estudo), 4 (estudo dia 78), 6 (dia de estudo 120) e 8 (dia de estudo 162) e depois a cada 4 ciclos. As amostras pós-dose de PK serão coletadas 30 minutos após a infusão no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 15 do estudo), depois nos dias 2 (dia 16 do estudo), 8 (dia 22 do estudo) e 15 (dia 29 do estudo). ciclo 1 do pembrolizumabe, ciclo 8 dias 1 (dia do estudo 162) e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe.

[00282] Para as coortes Ib, IIb e IIIb, amostras de PK serão coletadas na pré-dose (dentro de 24 horas antes da infusão) antes das seguintes infusões: no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 1 do estudo) e nos ciclos de pembrolizumabe 2 (dia 22), 4 (dia 64), 6 (dia 106) e 8 (dia 148); então a cada 4 ciclos. As amostras pós-dose de PK serão coletadas 30 minutos após a infusão no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 1 do estudo) e depois nos

dias 2 (dia 2 do estudo), 8 (dia 8 do estudo) e 15 (dia 15 do estudo). ciclo 1 do pembrolizumabe, ciclo 8 dias 1 (dia do estudo 148) e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe.

[00283] Para as coortes IIa e IIIa, amostras de PK serão coletadas na pré-dose (dentro de 24 horas antes da infusão) antes das seguintes infusões: no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 19 do estudo) e nos ciclos de pembrolizumabe 2 (estudo dia 40), 4 (dia 82 do estudo), 6 (dia 124 do estudo) e 8 (dia 166 do estudo); então a cada 4 ciclos.

[00284] Para as coortes IIa e IIIa, as amostras pós-dose de pembrolizumabe PK serão coletadas 30 minutos após a infusão no primeiro dia de tratamento com pembrolizumabe (dia 19 do estudo) e depois nos dias 2 (dia 20 do estudo), 8 (dia do estudo 26) e 15 (dia do estudo 33) do ciclo 1 do pembrolizumabe, ciclo 8 dias 1 (dia do estudo 166) e 30 dias após a descontinuação do pembrolizumabe.

[00285] As amostras de PK de pembrolizumabe devem ser concluídas durante as visitas de estudo, conforme definido no Cronograma de avaliações (Figuras 3-6).

#### Imunoglobulinas

[00286] As imunoglobulinas (apenas IgG) serão coletadas nos momentos descritos no Cronograma de Avaliações

(Figura 3) para detectar hipogamaglobulinemia ou alterações imunológicas.

#### Procedimentos de teste de anticorpos

[00287] As amostras de sangue serão coletadas em momentos, conforme descrito no Cronograma de avaliações (Figuras 3-8), para a medição dos anticorpos anti-blinatumomabe e anti-pembrolizumabe.

[00288] As amostras com teste positivo para anticorpos de ligação podem ser ainda caracterizadas quanto à quantidade/título, isotipo, afinidade, atividade neutralizante in vitro e presença de complexos imunes. Amostras de sangue adicionais podem ser obtidas para descartar anticorpos antifármacos durante o estudo.

[00289] Os indivíduos que testarem positivo para anticorpos de ligação e tiverem sequelas clínicas consideradas potencialmente relacionadas a uma resposta de anticorpo anti-blinatumomabe ou anti-pembrolizumabe também podem ser solicitados a retornar para testes adicionais de acompanhamento.

#### **Desenvolvimento de biomarcadores**

##### Painel Imune por Citometria de Fluxo

[00290] Para indivíduos em blinatumomabe, este ensaio será usado para monitorar alterações nos linfócitos (populações de células B e células T) e nas populações de leucócitos (leucócitos, linfócitos, monócitos e

granulócitos) no sangue periférico. A lógica para uma coleta agressiva de amostras no período de tratamento é entender melhor o mecanismo de ação da resposta das células T, bem como os mecanismos potenciais de resistência a medicamentos.

[00291] O cronograma de coleta é extenso para garantir a coleta de dados adequados para entender melhor o mecanismo de ação da resposta das células T desencadeada pela terapia com dois agentes, associação com resposta e eventos adversos. Nas coortes Ia, Ib, IIb e IIIb, as amostras serão coletadas nos dias 1, 2, 3, 8, 10, 22, 43 e 64. Nas coortes IIa e IIIa, as amostras serão coletadas nos dias 1, 2, 3, 8, 10, 19, 40 e 64. Todas as amostras serão coletadas apenas no primeiro ciclo (indução) de blinatumomabe. As amostras do painel imunológico devem ser coletadas após a pré-medicação com dexametasona, mas não mais que 15 minutos antes do início da terapia com blinatumomabe.

#### Citocinas séricas

[00292] Para monitorar a ativação de células efetoras imunológicas, serão coletadas amostras de sangue para medição dos níveis de citocinas no sangue periférico, conforme o cronograma de avaliações. Nas coortes Ia, Ib, IIb e IIIb, as amostras de sangue serão coletadas nos dias 1, 2, 3, 8, 15 e 22 com base na experiência anterior da fase 2 do blinatumomabe. Nas coortes IIa e IIIa, as amostras de sangue serão coletadas nos dias 1, 2, 3, 8, 15 e 19. Todas as

amostras serão coletadas apenas no primeiro ciclo (indução) de blinatumomabe. As amostras de citocinas devem ser coletadas após a pré-medicação com dexametasona, mas não mais que 15 minutos antes do início da terapia com blinatumomabe. Amostras de sangue para medição de citocinas também devem ser coletadas em casos de eventos neurológicos de grau  $\geq 3$  ou SRC.

#### MRD por NGS (Sequenciação de Próxima Geração)

[00293] A presença ou ausência de MRD está se tornando uma medida cada vez mais importante nas neoplasias hematológicas e tem sido uma medida fundamental da profundidade e qualidade da resposta ao tratamento em outros estudos com blinatumomabe. Embora as medições de MRD na DLBCL sejam um campo relativamente incipiente, estudos sugeriram resultados inferiores em indivíduos com DMR detectável em comparação com aqueles sem doença detectável após o tratamento (Roschewski et al, 2015). As amostras de sangue e tecido tumoral serão coletadas na triagem e nas amostras de sangue na semana 10 ou no momento da primeira avaliação da resposta à doença (se realizada antes da semana 10) e a MRD será avaliada pelo NGS.

#### Estudos Farmacogenéticos

[00294] Se o indivíduo concordar com a parte farmacogenética opcional deste estudo, a análise PAXgene pode ser realizada. Essa análise farmacogenética opcional

concentra-se nas variações genéticas herdadas para avaliar sua possível correlação com a doença e/ou a capacidade de resposta às terapias utilizadas neste estudo. Os objetivos dos estudos opcionais incluem o uso de marcadores genéticos para ajudar na investigação do câncer e/ou identificar indivíduos que podem ter respostas positivas ou negativas ao blinatumomabe e/ou pembrolizumabe. Para indivíduos que concordam com esta análise, o DNA pode ser analisado.

***Pontos finais secundários***

[00295] Os seguintes pontos finais secundários serão calculados:

ORR (incluindo CR e PR) por Cheson Criteria;

Taxa de RC por critérios de Cheson;

A SLP será calculada como o tempo desde a data da primeira dose de blinatumomabe até a data do diagnóstico de progressão do linfoma por revisão central ou data da morte, o que ocorrer primeiro. Indivíduos vivos e sem progressão serão censurados na última data da avaliação do tumor. A sobrevida livre de progressão para indivíduos inscritos em coortes de doses que não foram selecionadas para a parte da extensão não será calculada;

A OS será calculada como o tempo desde a data da primeira dose de blinatumomabe até a morte por qualquer causa. Os indivíduos que estão vivos na data que aciona a análise serão censurados na data que se sabe que está vivo

pela última vez. Se a data que se sabe estar viva depois da data que aciona a análise, o indivíduo será censurado na data de acionamento da análise;

O DOR por ORR, CR e PR será calculado apenas para indivíduos que atingirem um ORR, CR ou PR. A duração será calculada a partir da data em que uma resposta, RC ou RP, é alcançada pela primeira vez até a data mais antiga de uma avaliação da doença indicando um evento de recaída ou morte, o que ocorrer primeiro. Os indivíduos que não tiverem um evento de recaída serão censurados na última data de avaliação da doença. Se a data da última avaliação da doença for posterior à data que aciona a análise, o indivíduo será censurado na data de acionamento da análise. Uma análise de sensibilidade censurará indivíduos que receberão um alloHSCT no momento do alloHSCT, a menos que não haja avaliação após o alloHSCT; nesse caso, a última avaliação anterior ao alloHSCT será usada como tempo de censura;

Os parâmetros de Blinatumomabe PK serão determinados; e

Os parâmetros de Pembrolizumabe PK serão determinados.

### **Referências**

- [00296] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997 Jun 1; 89(11): 3909-3918.

[00297] Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase I study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(12): 2085-2093.

[00298] Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, et al. Programmed death ligand 1 is expressed by non-hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(13): 4232-4244.

[00299] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognosis Factors Project. *N Eng J Med.* 1993; 329(14): 987-994.

[00300] Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(33): 4199-4206.

[00301] Barosi G, Carella A, Lazzarino M, et al. Management of nodal indolent (non-marginal zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2005; 90(9): 1236-1257.

- [00302] Bellati F, Visconti V, Napoletano C, et al. Immunology of gynecologic neoplasms: analysis of the prognostic significance of the immune status. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009; 9(4): 541-565.
- [00303] Blank C, Brown I, Peterson AC, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2004; 64(3): 1140-1145.
- [00304] Amgen Blinatumomab Investigator's Brochure. Thousand Oaks, CA. Amgen Inc.
- [00305] Bremnes RM, Al-Shibli K, Donnem T, et al. The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(4): 824-833.
- [00306] Brookmeyer R and Crowley J. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics.* 1982; 29-41.
- [00307] Chang WJ, Du Y, Zhao X, Ma LY, Cao GW. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(16): 4586-4596.
- [00308] Cheng X, Veverka V, Radhakrishnan A, et al. Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor. *J Biol Chem.* 2013; 288(17): 11771-11785.

[00309] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3059-3068.

[00310] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5): 579-586.

[00311] Clopper CJ and Pearson EG. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934; 26(4): 404-413.

[00312] Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(9): 4275-4280.

[00313] Dang, Nam H, et al. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab (R-InO) versus chemotherapy for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). *ASCO Annual Meeting Proceedings.* 2014; 32(15).

[00314] Disis ML. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(29): 4531-4538.

[00315] Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremely potent, rapid and costimulation independent

cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single chain bispecific antibody. *Int J Cancer.* 2002; 100(6): 690-697.

[00316] Dunn GP, Dunn IF, Curry WT. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma. *Cancer Immun,* 2007; 7: 12.

[00317] EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990; 16(3): 199-208.

[00318] Feuchtinger T, Feucht J, Kayser S, et al. Leukemia Related Co-Stimulation/Co Inhibition Predict T Cell Attack of Acute Lymphoblastic Leukemia Mediated by Blinatumomab. *Blood,* 2015; 126: 3764.

[00319] Fiona K and Ruth P. Radioimmunotherapy (RIT) in non-Hodgkin lymphoma. *Targeted Oncology,* 2007; 2(3): 173-179.

[00320] Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene.* 2004; 23(38): 6524-6534.

[00321] Friedberg W. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *ASH Education Program Book* 2011; 2011: 498-505.

[00322] Gabellier L and Cartron G. Obinutuzumab for relapsed or refractory indolent non Hodgkin's lymphomas. *Ther ad Hematol.* 2016; 7(2): 85-93.

[00323] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010; 28(27): 4184-4190.

[00324] Goebeler M, et al. Blinatumomab (CD3/CD19 BiTE (R) Antibody) results in a high response rate in patients with relapsed non-hodgkin lymphoma (NHL) including mantle cell lymphoma (MCL) and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). in ONKOLOGIE. 2011. KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND

[00325] Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2011; 105(1): 93-103.

[00326] Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(4): 667-675.

[00327] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004. 103(1): 275-282.

[00328] Hartge P and Wang SS. Overview of the etiology and epidemiology of lymphoma. Non Hodgkin's Lymphomas. Lippincott, Philadelphia, 2004. 711-727.

[00329] Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al., Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005; 65(3): 1089-1096.

[00330] Hlubocky FJ, Webster K, Beaumont J, Cashy J, Paul D, Abernethy A, Syrjala KL, Von Roenn J, Cella D. A preliminary study of a health related quality of life assessment of priority symptoms in advanced lymphoma: the National Comprehensive Cancer Network-Function Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Symptom Index. *Leuk Lymphoma.* 2013; 43(9): 1942-1946.

[00331] Huang X, Venet F, Wang YL, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(15): 6303-6308.

[00332] Kalbfleisch JD and Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* John Wiley, New York Rev, 1980; 4(2): 25.

[00333] Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(20): 6341-6347.

[00334] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26: 677-704.

[00335] Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al. Identification of PD1 and TIM3 As Checkpoints That Limit Chimeric Antigen Receptor T Cell Efficacy in Leukemia (Abstract). Biol Bone Mar Transpl. 2016; 22: S19-S481. [abstract].

[00336] Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood. 2015; 126(19): 2193-2201.

[00337] Kim ST, Jeong H, Woo OH, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes, tumor characteristics, and recurrence in patients with early breast cancer. Am J Clin Oncol. 2013; 36(3): 224-231.

[00338] Kirk R. Risk factors. CD8+:FOXP3+ cell ratio is a novel survival marker for colorectal cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2010; 7(6): 299.

[00339] Köhnke T, Krupka C, Tischer J, Knösel T, Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. J Hematol Oncol. 2015; 8(1): 111.

[00340] Krupka C, Kufer P, Kischel R, et al., Blockade of the PD-1/PD-L1 axis augments lysis of AML cells by the CD33/CD3 BiTE antibody construct AMG 330: reversing a T cell

induced immune escape mechanism. Leukemia. 2016; 30(2): 484-491.

[00341] Lázár-Molnár E, Yan Q, Cao E, Ramagopal U, Nathenson SG, Almo SC. Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(30): 10483-10488.

[00342] Lazlo GS, Gudgeon CJ, Harrington KH, Walter RB. T-cell ligands modulate the cytolytic activity of the CD33/CD3 BiTE antibody construct, AMG 330 [abstract]. Bl Cancer J. 2015; 5: e340.

[00343] Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. N Engl J Med. 2010; 362(15): 1417-1429.

[00344] Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. Proc Natl Acad Sci USA, 2008; 105(36): 13520-13525.

[00345] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase 1b Study. J Clin Oncol. 2016; 34(23): 2698-2704.

[00346] Lin DY, Tanaka Y, Iwasaki M, et al., The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen binding Fv domains of antibodies and T cell receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(8): 3011-3016.

- [00347] Liu F, Lang R, Zhao J, et al. CD8(+) cytotoxic T cell and FOXP3(+) regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130(2): 645-655.
- [00348] Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 87(2): 146-171.
- [00349] Mathai AM, Kapadia MJ, Alexander J, Kernochan LE, Swanson PE, Yeh MM. Role of Foxp3-positive tumor-infiltrating lymphocytes in the histologic features and clinical outcomes of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(7): 980-986.
- [00350] Mei Z, Liu Y, Liu C, Cui L. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014; 110(6): 1595-1605.
- [00351] Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non Hodgkin's lymphoma in Europe. *Ann Oncol.* 1997; 8(suppl 2): 49-54.
- [00352] Morschhauser F, Kraeber-Bodéré F, Wegener WA, et al. High rates of durable responses with anti-CD22 fractionated radioimmunotherapy: results of a multicenter, phase I/II study in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28(23): 3709-3716.

[00353] Nishimura H, Agata Y, Kawasaki A, et al., Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes. *Int Immunol.* 1996; 8(5): 773-780.

[00354] Nomi T, Sho M, Akahori T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(7): 2151-2157.

[00355] Noshio K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol.* 2010; 222(4): 350-366.

[00356] Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2007; 109(11): 4930-4935.

[00357] Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun.* 2009; 9: 3.

[00358] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5(6): 649-655.

[00359] Osada T, Patel SP, Hammond SA, et al. CEA/CD3-bispecific T cell-engaging (BiTE) antibody-mediated T lymphocyte cytotoxicity maximized by inhibition of both PDL1 and PD-L1. *Cancer Immun Immunother.* 2015; 64: 677-688.

[00360] Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(19): 5300-5309.

[00361] Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2014; 153(1): 145-152.

[00362] Peña-Cruz V, McDonough SM, Diaz-Griffero F, Crum CP, Carrasco RD, Freeman GJ. PD-1 on immature and PD-1 ligands on migratory human Langerhans cells regulate antigen-presenting cell activity. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(9): 2222-2230.

[00363] Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(7): 696-706.

[00364] Pilon-Thomas S, Mackay A, Vohra N, Mulé JJ. Blockade of programmed death ligand 1 enhances the

therapeutic efficacy of combination immunotherapy against melanoma. *J Immunol.* 2010; 184(7): 3442-3449.

[00365] Preston CC, Maurer MJ, Oberg AL, et al. The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS One.* 2013; 8(11) :e80063.

[00366] Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumor DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol,* 2015; 16(5): 541-540.

[00367] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(25): 1937 1947.

[00368] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. Harmonization of the evaluation of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an international TILs-working group 2014. *Ann Oncol.* 2015; 26(2): 259-271.

[00369] Salles G, Morschhauser F, Lamy T, et al. Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients. *Blood.* 2012; 119(22): 5126-5132.

[00370] Sanmamed MF, Chen L. Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation. *Cancer J.* 2014; 20(4): 256-261.

[00371] Schatton T, Scolyer RA, Thompson JF, Mihm MC Jr. Tumor-infiltrating lymphocytes and their significance in melanoma prognosis. *Methods Mol Biol.* 2014; 1102: 287-324.

[00372] Schlereth B, Kleindienst P, Fichtner I, et al. Potent inhibition of local and disseminated tumor growth in immunocompetent mouse models by a byspecific antibody construct specific for Murine CD3. *Cancer Immunol Immunother.* 2006; 55(7): 785-796.

[00373] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011; 331(6024): 1565-1570.

[00374] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007; 109(5): 1857-1861.

[00375] Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, et al., PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. *FEBS Lett.* 2004; 574(1-3): 37-41.

[00376] Shirabe K, Motomura T, Muto J, et al., Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: pathology and clinical management. *Int J Clin Oncol.* 2010; 15(6): 552-558.

[00377] Smith SM, van Besien K, Garrison T, et al. Temsirolimus has activity in non-mantle cell Non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago Phase II consortium. *J Clin Oncol.* 2010; 28(31): 4740-4746.

[00378] Spranger S, Koblish HK, Horton B, Scherle PA, Newton R, Gajewski TF. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8(+) T cells directly within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer.* 2014; 2:3.

[00379] Stopeck AT, Unger JM, Rimsza LM, et al. A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50(5): 728-735.

[00380] Strome SE, Dong H, Tamura H, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63(19): 6501-6505.

[00381] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 Revision of the World Health Organization (WHO)

Classification of lymphoid neoplasms. Blood, 2016; 127(20): 2375-2390.

[00382] Talmadge JE. Immune cell infiltration of primary and metastatic lesions: mechanisms and clinical impact. Semin Cancer Biol. 2011; 21(2): 131-138.

[00383] Taube JM, Anders RA, Young GD, et al., Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. Sci Transl Med. 2012; 4(127): 127ra37.

[00384] Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals of Oncology, 2015; 26(supp5): 116-125.

[00385] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol. 2012; 24(2): 207-212.

[00386] Trneny M, Verhoef G, Dyer MJS, et al. "Starlyte phase II study of coltuximab ravtansine (CoR, SAR3419) single agent: Clinical activity and safety in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL; NCT01472887)." ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 32. No. 15\_suppl. 2014.

[00387] Uppaluri R, Dunn GP, Lewis JS Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating

lymphocytes in head and neck cancers. *Cancer Immun.* 2008; 8: 16.

[00388] Vacirca JL, Acs PI, Shimkus BJ, et al. Bendamustine/rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings.* Vol. 28. No. 15\_suppl. 2010.

[00389] Viardot A, Goebeler M, Hess G, et al. Treatment of relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma with the bispecific T-cell engager (BiTE®) antibody construct blinatumomab: primary analysis results from an open-label, phase 2 study. *Blood.* 2014; 124(21): 4460.

[00390] Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer--preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol.* 2010; 37(5): 430-439.

[00391] Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011; 22(7): 1622-1627.

[00392] Yao S and Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor. *Cancer J.* 2014; 20(4): 262-264.

[00393] Yoon HH, Orrock JM, Foster NR, Sargent DJ, Smyrk TC, Sinicrope FA. Prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in relation to CD8+ T lymphocyte density in human colon carcinomas. *PLoS One.* 2012; 7(8): e42274.

[00394] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016; 14(2): 196-231.

[00395] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2373-2380.

[00396] Zimmerman Z, Maniar T, Nagorsen D. Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE(R)) antibody construct blinatumomab as a potential therapy. *Int Immunol*. 2015; 27(1): 31-37.

[00397] Zhang L, Gajewski TF, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model. *Blood*. 2009; 114(8): 1545-1552.

[00398] Zhang X, Schwartz JC, Guo X, et al., Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity*. 2004; 20(3): 337-347.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que comprehende:

administrar blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe ao indivíduo; e

administrar pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo ao indivíduo, tratando desse modo DLBCL no indivíduo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o DLBCL é refratário à terapia anterior ou é recidivado após terapia anterior.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado sistematicamente ao indivíduo e/ou o pembrolizumabe, a variante pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistematicamente ao indivíduo.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo antes da administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado** pelo fato de que uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo concomitante à administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

6. Método, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado diariamente.

7. Método, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que uma dose secundária de pembrolizumabe, da variante de pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno é administrada aproximadamente 21 dias após a primeira dose do pembrolizumabe, da variante de pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7,  
**caracterizado** pelo fato de que uma ou mais doses secundárias adicionais de pembrolizumabe, da variante de pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas aproximadamente a cada 21 dias.

9. Método, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado a uma dose de cerca de 200 mg.

10. Método, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose inicial de pelo menos cerca de 9 µg/d.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose de manutenção de cerca de 28 µg/d, cerca de 56 µg/d ou cerca de 112 µg/d.

12. Método, de acordo com a reivindicação 6,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado em um primeiro ciclo de tratamento, seguido por um ciclo sem tratamento, seguido por um ou mais ciclos de consolidação.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12,  
**caracterizado** pelo fato de que o primeiro ciclo de tratamento está entre cerca de 49 e cerca de 63 dias.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13,  
**caracterizado** pelo fato de que o primeiro ciclo de tratamento é de cerca de 56 dias.

15. Método, de acordo com a reivindicação 12,  
**caracterizado** pelo fato de que o ciclo sem tratamento está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15,  
**caracterizado** pelo fato de que o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias.

17. Método, de acordo com a reivindicação 12,  
**caracterizado** pelo fato de que cada um dos um ou mais ciclos  
de consolidação está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17,  
**caracterizado** pelo fato de que cada um dos um ou mais ciclos  
de consolidação é de cerca de 21 dias.

19. Método, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do  
blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada  
ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe,  
da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao  
antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 1.

20. Método, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do  
blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada  
ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe,  
da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao  
antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do  
dia 15.

21. Método, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do  
blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada  
ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe,  
da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao

antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 19.

22. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado por infusão intravenosa contínua (CIVI).

23. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado por infusão intravenosa (IV).

24. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 1 a 7; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 1 do tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante

de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 8 a 14.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 22 a 56.

27. Método, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 15 a 56.

28. Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 8 a 56.

29. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no

dia 15 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias de tratamento 8 a 56.

31. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 19 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante

de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 22 a 56 do primeiro ciclo de tratamento.

34. Método, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro ciclo de tratamento.

35. Método, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 56 do primeiro ciclo de tratamento.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24, 29 ou 31, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um ciclo sem tratamento no qual blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe não é administrado ao indivíduo por cerca de 14 a 28 dias.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias.

38. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um ou mais ciclos consolidados em que cerca de 29 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe são administrados ao indivíduo diariamente por entre cerca de 14 e 28 dias.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que os um ou mais ciclos consolidados são cada um de cerca de 21 dias.

40. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 56 do primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 1 do tratamento, e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

41. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento, uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

42. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento, uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do

primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 1 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

43. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que comprehende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 de um primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 56 do primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 15 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma

variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

44. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 do primeiro ciclo de tratamento, uma dose de cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 19 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

45. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 9 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 1 a 7 do primeiro ciclo de tratamento, uma dose de

cerca de 28 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo em cada um dos dias 8 a 14 do primeiro ciclo de tratamento e uma dose de cerca de 56 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe para o indivíduo em cada um dos dias 15 a 56 do primeiro ciclo de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ao indivíduo no dia 19 do primeiro ciclo de tratamento e uma ou mais doses subsequentes de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias.

46. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo diariamente, começando no dia 1 de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias, começando no dia 1 de tratamento.

47. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar uma dose de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo diariamente, começando no dia 1 de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias, começando no dia 15 do tratamento.

48. Método para tratar DLBCL em um indivíduo **caracterizado** pelo fato de que comprehende:

administrar uma dose de cerca de 28 µg, cerca de 56 µg ou cerca de 112 µg de blinatumomabe ou de uma variante de blinatumomabe ao indivíduo diariamente, começando no dia 1 de tratamento; e

administrar uma dose inicial de cerca de 200 mg de pembrolizumabe, de uma variante de pembrolizumabe ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aproximadamente a cada 21 dias, começando no dia 19 do tratamento.

49. Blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe **caracterizado** pelo fato de que é para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

50. Pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo **caracterizado**

pelo fato de que é para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe.

51. Uso conforme definido na reivindicação 49 ou 50 **caracterizado** pelo fato de que o DLBCL é refratário à terapia anterior ou é recidivado após terapia anterior.

52. Uso conforme definido na reivindicação 49 ou 50 **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado sistematicamente ao indivíduo e/ou o pembrolizumabe, a variante pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistematicamente ao indivíduo.

53. Uso conforme definido na reivindicação 49 ou 50 **caracterizado** pelo fato de que uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo antes da administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

54. Uso conforme definido na reivindicação 49 ou 50 **caracterizado** pelo fato de que uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo concomitante à administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

55. Uso, de acordo com a reivindicação 53,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrada diariamente.

56. Uso, de acordo com a reivindicação 53,  
**caracterizado** pelo fato de que uma dose secundária de pembrolizumabe, da variante de pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada aproximadamente 21 dias após a primeira dose do pembrolizumabe, da variante de pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

57. Uso, de acordo com a reivindicação 56,  
**caracterizado** pelo fato de que uma ou mais doses secundárias adicionais de pembrolizumabe, da variante de pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas aproximadamente a cada 21 dias.

58. Uso, de acordo com a reivindicação 53,  
**caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado a uma dose de cerca de 200 mg.

59. Uso, de acordo com a reivindicação 53,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose inicial de pelo menos cerca de 9 µg/d.

60. Uso, de acordo com a reivindicação 59,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante

de blinatumomabe é administrado a uma dose de manutenção de cerca de 28 µg/d, cerca de 56 µg/d ou cerca de 112/d µg.

61. Uso, de acordo com a reivindicação 55, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado em um primeiro ciclo de tratamento, seguido por um ciclo sem tratamento, seguido por um ou mais ciclos de consolidação.

62. Uso, de acordo com a reivindicação 61, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro ciclo de tratamento está entre cerca de 49 e cerca de 63 dias.

63. Uso, de acordo com a reivindicação 62, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro ciclo de tratamento é de cerca de 56 dias.

64. Uso, de acordo com a reivindicação 61, **caracterizado** pelo fato de que o ciclo sem tratamento é entre cerca de 14 e cerca de 28 dias.

65. Uso, de acordo com a reivindicação 64, **caracterizado** pelo fato de que o ciclo sem de tratamento é de cerca de 21 dias.

66. Uso, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que cada um dos um ou mais ciclos de consolidação está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias.

67. Uso, de acordo com a reivindicação 66, **caracterizado** pelo fato de que cada um dos um ou mais ciclos de consolidação é de cerca de 21 dias.

68. Uso, de acordo com a reivindicação 53,  
**caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 1.

69. Uso, de acordo com a reivindicação 53,  
**caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 15.

70. Uso, de acordo com a reivindicação 53,  
**caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 19.

71. Uso, de acordo com a reivindicação 52,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado por CIVI.

72. Uso, de acordo com a reivindicação 52,  
**caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante

do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado por infusão IV.

73. Medicamento **caracterizado** pelo fato de que compreende blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

74. Medicamento **caracterizado** pelo fato de que compreende pembrolizumabe, uma variante de pembrolizumabe ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, para uso no tratamento de DLBCL em um indivíduo em combinação com blinatumomabe ou uma variante de blinatumomabe.

75. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 ou 74, **caracterizado** pelo fato de que o DLBCL é refratário à terapia anterior ou é recidivado após terapia anterior.

76. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 ou 74, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado ao indivíduo sistematicamente e/ou o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado sistematicamente ao indivíduo.

77. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 ou 74, **caracterizado** pelo fato de que uma

primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo antes da administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

78. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 ou 74, **caracterizado** pelo fato de que uma primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo concomitante com a administração de uma primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

79. Medicamento, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado diariamente.

80. Medicamento, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que uma dose secundária de pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada aproximadamente 21 dias após a primeira dose do pembrolizumabe, variante de pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

81. Medicamento, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais doses secundárias adicionais de pembrolizumabe, da variante de pembrolizumabe

ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são administradas aproximadamente a cada 21 dias.

82. Medicamento, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado a uma dose de cerca de 200 mg.

83. Medicamento, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose inicial de pelo menos cerca de 9 µg/d.

84. Medicamento, de acordo com a reivindicação 83, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado a uma dose de manutenção de cerca de 28 µg/d, cerca de 56 µg/d ou cerca de 112 µg/d.

85. Medicamento, de acordo com a reivindicação 79, **caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado em um primeiro ciclo de tratamento, seguido por um ciclo sem tratamento, seguido por um ou mais ciclos de consolidação.

86. Medicamento, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro ciclo de tratamento está entre cerca de 49 e cerca de 63 dias.

87. Medicamento, de acordo com a reivindicação 86, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro ciclo de tratamento é de cerca de 56 dias.

88. Medicamento, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado** pelo fato de que o ciclo sem tratamento está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias.

89. Medicamento, de acordo com a reivindicação 88, **caracterizado** pelo fato de que o ciclo sem tratamento é de cerca de 21 dias.

90. Medicamento, de acordo com a reivindicação 89, **caracterizado** pelo fato de que cada um dos um ou mais ciclos de consolidação está entre cerca de 14 e cerca de 28 dias.

91. Medicamento, de acordo com a reivindicação 90, **caracterizado** pelo fato de que cada um dos um ou mais ciclos de consolidação é de cerca de 21 dias.

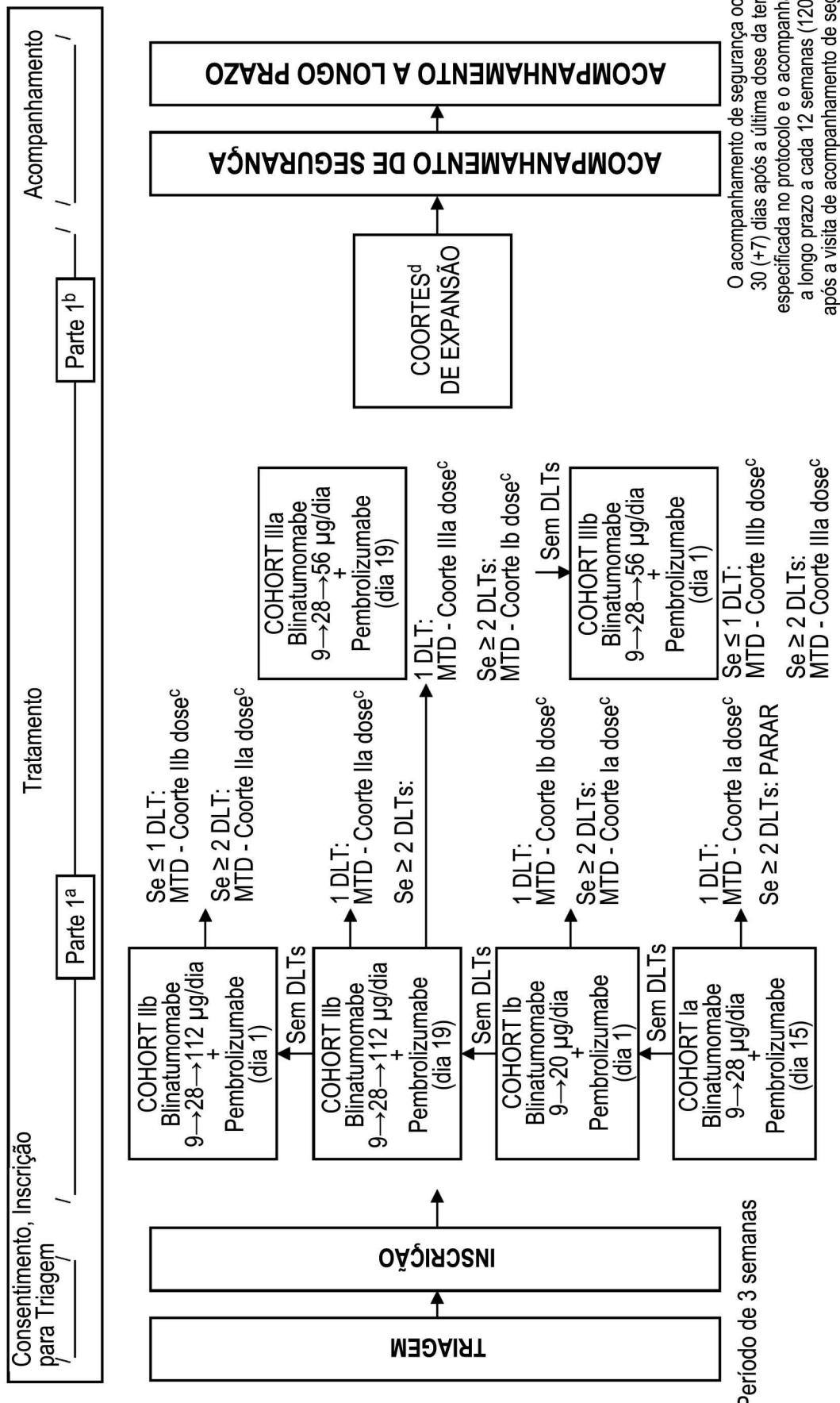
92. Medicamento, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo no dia 1.

93. Medicamento, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 15.

94. Medicamento, de acordo com a reivindicação 77,  
**caracterizado** pelo fato de que a primeira dose do blinatumomabe ou da variante de blinatumomabe é administrada ao indivíduo no dia 1 e a primeira dose do pembrolizumabe, da variante do pembrolizumabe ou do fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrada ao indivíduo por volta do dia 19.

95. Medicamento, de acordo com a reivindicação 76,  
**caracterizado** pelo fato de que o blinatumomabe ou a variante de blinatumomabe é administrado por CIVI.

96. Medicamento, de acordo com a reivindicação 76,  
**caracterizado** pelo fato de que o pembrolizumabe, a variante do pembrolizumabe ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é administrado por infusão IV.



**Fig. 1**

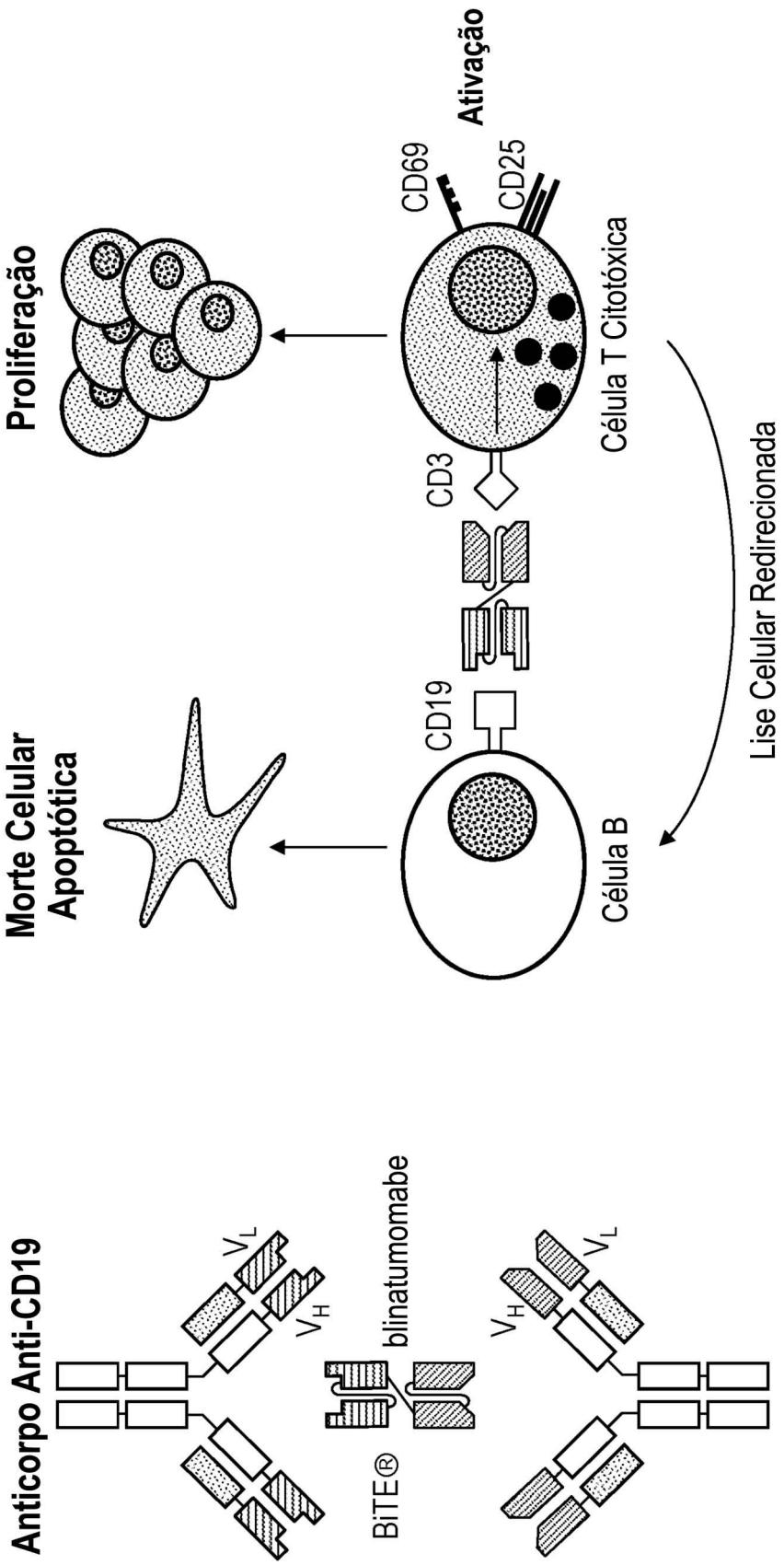
**Fig. 2A****Fig. 2B**

Fig. 3

	Semana	Dia de Estudo	Dosagem de Pembrolizumabe	Anticorpos Anti-Pembrolizumabe	Pré-dose <sup>b</sup> de Pembrolizumabe- PK	Pós-dose <sup>c</sup> de Pembrolizumabe- PK	Testes de Função da Tiroide	Químico	Hematologia/ CBC	Urinálise
Triagem	-3 a -1	-20 a 0						x	x	x
Ciclo 1	3	15	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 2	6	36	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 3	9	57	x			x	x	x	x	x
Ciclo 4	12	78	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 5	15	99	x			x	x	x	x	x
Ciclo 6	18	120	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 7	21	141	x				x	x	x	x
Ciclo 8	24	162	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 9	27	183	x				x	x	x	x
Ciclo 10	30	204	x				x	x	x	x
Ciclo 11	33	225	x				x	x	x	x
Ciclo 12	36	246	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 13	39	267	x				x	x	x	x
Ciclo 14	42	288	x				x	x	x	x
Ciclo 15	45	309	x				x	x	x	x
Ciclo 16	48	330	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 17	51	351	x				x	x	x	x
Ciclo 18	54	372	x				x	x	x	x
Ciclo 19	57	393	x				x	x	x	x
Ciclo 20	60	414	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 21	63	435	x				x	x	x	x
Ciclo 22	66	456	x				x	x	x	x
Ciclo 23	69	477	x				x	x	x	x
Ciclo 24	72	498	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 25	75	519	x				x	x	x	x
Ciclo 26	78	540	x				x	x	x	x
Ciclo 27	81	561	x				x	x	x	x

**Fig. 4**

	Semana	Dia de Estudo	Dosagem de Pembrolizumabe	Anticorpos <sup>a</sup> Anti-Pembrolizumabe	Pré-dose <sup>b</sup> de Pembrolizumabe- PK	Pós-dose <sup>c</sup> de Pembrolizumabe- PK	Testes de Função da Tiroide	Químico	Hematologia/ CBC	Urinálise
Ciclo 28	84	582	X	X				X	X	
Ciclo 29	87	603	X				X	X	X	X
Ciclo 30	90	624	X					X	X	
Ciclo 31	93	645	X				X	X	X	X
Ciclo 32	96	666	X	X				X	X	
Ciclo 33	99	687	X				X	X	X	X
Ciclo 34	102	708	X					X	X	
Ciclo 35	105	729	X				X	X	X	X
FU de segurança	109	759		X		X	X	X	X	X

**Fig. 4**  
(cont)

	Semana	Dia de Estudo	Dosagem de Pembrolizumabe	Anticorpos <sup>a</sup> Anti-Pembrolizumabe	Pré-dose <sup>b</sup> de Pembrolizumabe- PK	Pós-dose <sup>c</sup> de Pembrolizumabe- PK	Testes de Função da Tiroide	Químico	Hematologia/ CBC	Urinálise
Triagem	-3 a -1	-20 a 0						x	x	x
Ciclo 1	1	1	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 2	4	22	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 3	7	43	x			x	x	x	x	x
Ciclo 4	10	64	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 5	13	85	x			x	x	x	x	x
Ciclo 6	16	106	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 7	19	127	x				x	x	x	x
Ciclo 8	22	148	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 9	25	169	x				x	x	x	x
Ciclo 10	28	190	x				x	x	x	x
Ciclo 11	31	211	x				x	x	x	x
Ciclo 12	34	232	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 13	37	253	x				x	x	x	x
Ciclo 14	40	274	x				x	x	x	x
Ciclo 15	43	295	x				x	x	x	x
Ciclo 16	46	316	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 17	49	337	x				x	x	x	x
Ciclo 18	52	358	x				x	x	x	x
Ciclo 19	55	379	x				x	x	x	x
Ciclo 20	58	400	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 21	61	421	x				x	x	x	x
Ciclo 22	64	442	x				x	x	x	x
Ciclo 23	67	463	x				x	x	x	x
Ciclo 24	70	484	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciclo 25	73	505	x				x	x	x	x
Ciclo 26	76	526	x				x	x	x	x
Ciclo 27	79	547	x				x	x	x	x

Fig. 5

	Semana	Dia de Estudo	Dosagem de Pembrolizumabe	Anticorpos <sup>a</sup> Anti-Pembrolizumabe	Pré-dose <sup>b</sup> de Pembrolizumabe-PK	Pós-dose <sup>b</sup> de Pembrolizumabe-PK	Testes de Função da Tiroide	Químico	Hematologia/ CBC	Urinálise
Ciclo 28	82	568	X	X				X	X	
Ciclo 29	85	589	X				X	X	X	X
Ciclo 30	88	610	X				X	X	X	
Ciclo 31	91	631	X			X	X	X	X	X
Ciclo 32	94	652	X	X			X	X	X	
Ciclo 33	97	673	X				X	X	X	
Ciclo 34	100	694	X				X	X	X	
Ciclo 35	103	715	X				X	X	X	X
FU de segurança	107	745	X			X	X	X	X	X

**Fig. 5**  
(cont)

	<b>Semana</b>	<b>Dia de Estudo</b>	<b>Dosagem de Pembrolizumabe</b>	<b>Anticorpos<sup>a</sup> Anti-Pembrolizumabe</b>	<b>Pré-dose<sup>b</sup> de Pembrolizumabe- PK</b>	<b>Pós-dose<sup>b</sup> de Pembrolizumabe- PK</b>	<b>Testes de Função da Tiroide</b>	<b>Químico</b>	<b>Hematologia/ CBC</b>	<b>Urinálise</b>
Triagem	-3 a -1	-20 a 0						X	X	X
Ciclo 1	3	19	X	X	X	X	X	X	X	X
Ciclo 2	6	40	X	X	X	X	X	X	X	X
Ciclo 3	9	61	X				X	X	X	X
Ciclo 4	12	82	X	X	X	X	X	X	X	X
Ciclo 5	15	103	X				X	X	X	X
Ciclo 6	18	124	X	X	X	X	X	X	X	X
Ciclo 7	21	145	X				X	X	X	X
Ciclo 8	24	166	X	X	X	X	X	X	X	X
Ciclo 9	27	187	X				X	X	X	X
Ciclo 10	30	208	X				X	X	X	X
Ciclo 11	33	229	X				X	X	X	X
Ciclo 12	36	250	X				X	X	X	X
Ciclo 13	39	271	X				X	X	X	X
Ciclo 14	42	292	X				X	X	X	X
Ciclo 15	45	313	X				X	X	X	X
Ciclo 16	48	334	X	X	X	X	X	X	X	X
Ciclo 17	51	355	X				X	X	X	X
Ciclo 18	54	376	X				X	X	X	X
Ciclo 19	57	397	X				X	X	X	X
Ciclo 20	60	418	X	X	X	X	X	X	X	X
Ciclo 21	63	439	X				X	X	X	X
Ciclo 22	66	460	X				X	X	X	X
Ciclo 23	69	481	X				X	X	X	X
Ciclo 24	72	502	X				X	X	X	X
Ciclo 25	75	523	X				X	X	X	X
Ciclo 26	78	544	X				X	X	X	X
Ciclo 27	81	565	X				X	X	X	X

**Fig. 6**

	Semana	Dia de Estudo	Dosagem de Pembrolizumabe	Anticorpos <sup>a</sup> Anti-Pembrolizumabe	Pré-dose <sup>b</sup> de Pembrolizumabe-PK	Pós-dose <sup>c</sup> de Pembrolizumabe-PK	Testes de Função da Tiroide	Químico	Hematologia/ CBC	Urinálise
Ciclo 28	84	586	X	X				X	X	
Ciclo 29	87	607	X				X	X	X	X
Ciclo 30	90	628	X				X	X	X	
Ciclo 31	93	649	X			X	X	X	X	X
Ciclo 32	96	670	X	X				X	X	
Ciclo 33	99	691	X				X	X	X	
Ciclo 34	102	712	X				X	X	X	
Ciclo 35	105	733	X				X	X	X	X
FU de segurança	109	763	X			X	X	X	X	X

**Fig. 6**  
(cont)

<b>Resposta</b>	<b>Definição</b>	<b>Massas Nodais</b>	<b>Baço, Fígado</b>	<b>Medula Óssea</b>
CR	Desaparecimento de toda evidência de doença	(a) FDG-avid ou PET positivo antes da terapia; massa de qualquer tamanho permitida se PET negativo (b) Variável de para FDG-avid ou PET negativo; regressão ao tamanho normal na TC	Não palpável, nódulos desapareceram	Infiltrado limpo na repetição da biópsia; se indeterminado por morfologia, a imuno-histoquímica deve ser negativa
PR	Regressão de doença mensurável e sem novos locais	Redução de $\geq 50\%$ no SPD de até 6 maiores massas dominantes; sem aumento no tamanho de outros nódulos (a) FDG-avid ou PET positivo antes da terapia; um ou mais PET positivos no local anteriormente envolvido  (b) Variável FDG-avid ou PET negativo; regressão na TC	Redução de $\geq 50\%$ no SPD dos nódulos (para nódulo único no maior diâmetro transversal); nenhum aumento no tamanho do fígado ou baço	Irrelevante se positivo antes da terapia; tipo de célula deve ser especificado
SD	Falha em obter CR/PR ou PD	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDG-avid ou PET positivo antes da terapia; PET positivo em locais anteriores da doença e nenhum novo local na TC ou PET</li> <li>Variável de FDG-avid ou PET negativo; nenhuma alteração no tamanho das lesões anteriores na TC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aparência de novas lesões <math>&gt; 1,5</math> cm em qualquer eixo, aumento de <math>\geq 50\%</math> no SPD de mais de um nódulo ou aumento de <math>\geq 50\%</math> no diâmetro mais longo do nódulo previamente identificado <math>&gt; 1</math> cm no eixo curto</li> </ul>	Aumento de 50% do nadir no SPD de quaisquer lesões anteriores Envolvimento novo ou recorrente
Doença recidivada ou DP	Qualquer nova redução ou aumento em $\geq 50\%$ dos locais anteriormente envolvidos do nadir		Lesões com PET positivo se linfoma FDG-avid ou PET positivo antes da terapia	

Abreviações: CR, remissão completa; FDG [<sup>18</sup>F] fluorodeoxiglucose; PET, tomografia por emissão de pósitrons; TC, tomografia computadorizada; RP, remissão parcial; soma do produto do produto dos diâmetros; DP, doença estável; DP, doença progressiva.

## Fig. 7

Resposta	Resposta Completa	Resposta Parcial	Doença Estável	Doença Progressiva
Resposta PET-CT	Resposta Metabólica Completa	Resposta Metabólica Parcial	Nenhuma Resposta Metabólica	Doença Metabólica Progressiva
<b>Massas Alvo</b>	<b>Escore 1, 2 ou 3, com ou sem massa residual</b>	<b>Escore 4 ou 5: nenhuma mudança significativa na captação de FDG em relação à linha de base</b>	<b>Escore 4 ou 5: nenhuma mudança significativa na captação de FDG em relação à linha de base</b>	<b>Escore 4 ou 5, com um aumento na intensidade de absorção a partir da linha de base e/ou novos focos FDG-avid de límoma consistentes</b>
<b>Novas Lesões</b>	<b>Nenhum</b>	<b>Nenhum</b>	<b>Nenhum</b>	<b>Novos focos FDG-avid consistentes com límoma em vez de outra etiologia</b>
<b>Medula Óssea</b>	<b>Nenhuma lesão focal FDG-avid</b>		<b>Captação residual superior à captação na medula normal, mas reduzida em comparação com a linha de base</b>	<b>Focos FDG-avid Novos ou recorrentes</b>

**Fig. 8**

Indivíduo	Status	Data de Inscrição	Primeira Dose Blin	Primeira Dose Pembro	Fim da Observação DLT
29011003001	Blin completa Pembro em andamento	16 de março	21 de março	26 de abril	7 de junho
29011011002	Não concluiu a observação DLT	18 de abril	19 de abril	Não Disponível	Não Disponível
29011011001	Tratamento do estudo finalizado	23 de abril	24 de abril	8 de maio	19 de junho
29011003002	Falha na Tela	Não Disponível	Não Disponível	Não Disponível	Não Disponível
29011006001	Tratamento do estudo finalizado	14 de maio	21 de maio	6 de junho	18 de julho
29011008001	Não concluiu a observação DLT	14 de maio	15 de maio	29 de maio	10 de julho
29011003003	Tratamento do estudo finalizado	15 de maio	21 de maio	4 de junho	16 de julho
29011007001	Não concluiu a observação DLT	14 de maio	15 de maio	Não Disponível	Não Disponível
29011007002	Tratamento do estudo finalizado	8 de junho	12 de junho	26 de junho	27 de julho

**Fig. 9**

Dados demográficos	Mulher, 72 anos, com DLBCL (diagnóstico Nov 2014)
Histórico médico	Em curso: Hidronefrite Bilateral/Stents Uretericos, Depressão, Diverticulite, Dislipidemia, Verruga na Orelha, Refluxo Gastroesofágico, Hipertensão, Náusea Intermittente, Efusão Pleural Esquerda, Dor Lombar, Meningioma, Suores Noturnos, Anemia Normocítica Normocítica, Osteoartrite, pós gotejamento nasal, Diabetes Militus Tipo 2, deficiência de vitamina do complexo B. Recuperado/resolvido: Transplante de rim, Pneumotórax apical esquerdo, Pneumonia não infeciosa, Ciática, Carcinoma de células escamosas, Carcinoma basocelular
Tx anterior	Quimioterapia (razão ou interrupção da terapia): 1) R-CHOP (curso concluído) 2) Gemox (curso concluído) 3) TENTATIVA BGB311 (DP)
Dosagem de Blinatumomabe	Ciclo 1 – de 16 de março até 21 de maio Ciclo 2 – de 18 de junho até 16 de julho
Dosagem de Pembrolizumabe	26 de abril - Em andamento
DLTs	Nenhum
Avaliações de Doenças	Semana 10: Resposta parcial (23 de maio)
Fim de Blinatumomabe	16 de julho devido à conclusão de ambos os ciclos
Fim do Pembrolizumabe	Não Disponível
Fim do Estudo	Não Disponível

**Fig. 10**

Resumo da Patente de Invenção para: "**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS  
PARA TRATAMENTO DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES**"

São fornecidos métodos e composições para o tratamento de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) usando uma combinação de blinatumomabe e/ou uma variante de blinatumomabe e pembroli zumabe, uma variante de pembroli zumabe e/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.25.003.PI-BR.txt
- Data de Geração do Código: 09/04/2020
- Hora de Geração do Código: 17:40:17
- Código de Controle:
  - Campo 1: 02CC401966928648
  - Campo 2: 8A2F663DB4057A57