

ANTICUERPOS DE UNIÓN A IL-1 β PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere al uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, para el tratamiento y/o la prevención del cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, por ejemplo, un cáncer descrito aquí, tal como cáncer de pulmón.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

- 10 El cáncer de pulmón es uno de los tipos de cáncer más comunes en todo el mundo, tanto en hombres como en mujeres. El cáncer de pulmón se clasifica en dos tipos: cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, conforme a sus siglas en inglés) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, conforme a sus siglas en inglés). Los tipos se distinguen sobre la base de observaciones histológicas y citológicas, donde el NSCLC representa aproximadamente el
- 15 85% de los casos de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón de células no pequeñas se clasifica además en subtipos, que incluyen, entre otros, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma bronquioalveolar y carcinoma de células grandes (no diferenciado). A pesar de una diversidad de opciones de tratamiento, las tasas de sobrevida de 5 años son solo entre el 10% y el 17%. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad continua de desarrollar nuevas opciones de tratamiento para el cáncer de pulmón.
- 20

- Del mismo modo, aunque el estándar de atención actual ha proporcionado una mejora significativa en los resultados para otros tipos de cáncer que tienen por lo menos una base inflamatoria parcial, la gran mayoría de los pacientes tienen enfermedad incurable, con limitada
- 25 sobrevida para los pacientes que progresaron con quimioterapia.

COMPENDIO DE LA DIVULGACIÓN

- La presente divulgación se refiere al uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, para el tratamiento y/o la prevención de cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, especialmente, cáncer de pulmón. Típicamente, otros
- 30 tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial incluyen cáncer colorrectal (CRC, conforme a sus siglas en inglés), melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC, conforme a sus siglas en inglés),

cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular (HCC, conforme a sus siglas en inglés), cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer neuroendocrino, cáncer hematológico (particularmente mieloma múltiple, leucemia mieloblástica aguda (AML, conforme a sus siglas en inglés) y cáncer del tracto biliar.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una terapia para mejorar el tratamiento del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento tal como cáncer de pulmón. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un uso novedoso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales, adecuadamente, canakinumab, adecuadamente, gevokizumab, para el tratamiento y/o la prevención de cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, por ejemplo, un cáncer descrito aquí, como el cáncer de pulmón. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un régimen de dosificación clínica particular para la administración de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, para el tratamiento y/o la prevención de cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito aquí como el cáncer de pulmón. En otro aspecto, al sujeto con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, se le administra uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, un agente quimioterapéutico), y/o ha recibido o recibirá procedimientos de citorreducción, además de la administración de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo.

También se proporcionan métodos para tratar o prevenir el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito aquí, como el cáncer de pulmón, en un sujeto humano que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales.

Otro aspecto de la invención es el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento tal como cáncer de pulmón.

La presente divulgación además proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el uso en el

tratamiento y/o la prevención del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento, tal como cáncer de pulmón, en un paciente. En ciertos aspectos, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo se administra en una dosis igual o superior a 30 mg por tratamiento. En un aspecto, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo es canakinumab, y se administra en una dosis de alrededor de 30 mg a alrededor de 450 mg por tratamiento, o por lo menos 150 mg por tratamiento, o por lo menos 200 mg por tratamiento, o en una dosis de 200 mg a alrededor de 450 mg por tratamiento. En otro aspecto, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo es gevokizumab, y se administra en una dosis de alrededor de 30 mg a 180 mg por tratamiento, o alrededor de 60 mg a 120 mg por tratamiento. Dicha administración puede ser, por ejemplo, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas (mensualmente), y puede ser por vía subcutánea o intravenosa, y/o en forma líquida contenida en una jeringa precargada o como una forma liofilizada para la reconstitución.

La presente invención también se refiere a la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP, conforme a sus siglas en inglés) para el uso como biomarcador en el diagnóstico, la selección de pacientes y/o el pronóstico de cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial. La presente invención también se refiere a la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) para el uso como biomarcador en el tratamiento y/o la prevención del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, en un paciente. En un aspecto adicional, la invención se refiere a proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) para usar como biomarcador en el tratamiento y/o prevención de cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, en un paciente, donde dicho paciente se trata con un inhibidor de IL-1 β , un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (p. ej., canakinumab o gevokizumab). En un aspecto, el paciente tiene hsCRP igual o superior a alrededor de 2 mg/L, igual o superior a 4 mg/L, o igual o superior a 10 mg/L, antes de la primera administración de un inhibidor de IL-1 β , por ejemplo, un anticuerpo de unión a IL-1 β o fragmento funcional de dicho anticuerpo (p. ej., canakinumab o gevokizumab). En otro aspecto, el nivel de hsCRP del paciente se ha reducido a menos de alrededor de 3,5 mg/l, menos de alrededor de 2,3 mg/l, preferentemente menos de alrededor de 2 mg/l, o preferentemente menos de alrededor de 1,8 mg/l, evaluado por lo menos alrededor de 3 meses después de la primera administración de un inhibidor de

IL-1 β , por ejemplo, un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab). En algunas formas de realización, el paciente tiene un nivel de hsCRP de más de 6 mg/L, 10 mg/L, 15 mg/L, antes de la primera administración de un anticuerpo IL-1 β o fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab), y por ejemplo, el nivel de hsCRP del paciente se ha reducido a 2,5 mg/L o menos, según lo evaluado después de la administración del anticuerpo IL-1 β o fragmento funcional de dicho anticuerpo, por ejemplo, según lo evaluado alrededor de 3 meses después de la administración del anticuerpo IL-1 β o su fragmento funcional. En algunas formas de realización, el nivel de hsCRP del paciente se ha reducido en por lo menos 20% en comparación con el nivel inicial, evaluado por lo menos aproximadamente 3 meses después de la primera administración de un inhibidor de IL-1 β , por ejemplo, un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab). En algunas formas de realización, el nivel de interleuquina-6 (IL-6) del paciente se ha reducido en por lo menos 20% en comparación con el nivel inicial, evaluado por lo menos alrededor de 3 meses después de la primera administración de un inhibidor de IL-1 β , por ejemplo, un anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional (p. ej., canakinumab o gevokizumab).

En un aspecto, la invención presenta un método para tratar a un sujeto humano que tiene un cáncer con una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento tal como cáncer de pulmón, y que tiene niveles de hsCRP superiores o iguales a 6 mg/L, por ejemplo, 10 mg/L, 15 mg/L o 20 mg/L, que comprende administrar al sujeto una dosis de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab). En una forma de realización, el anticuerpo IL-1 β o fragmento funcional de dicho anticuerpo se administra en una dosis descrita en el presente documento. En una forma de realización, el método comprende además determinar los niveles de hsCRP en el sujeto después de la administración de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab), a fin de determinar la eficacia del tratamiento en el sujeto, por ejemplo, para determinar si el nivel de hsCRP del paciente se ha reducido a 2,5 mg/L o menos, según lo evaluado después de la administración del anticuerpo de IL-1 β o su fragmento funcional, por ejemplo, según lo evaluado alrededor de 3 meses después de la administración del anticuerpo IL-1 β o su fragmento funcional.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab) para el uso en un paciente masculino que lo necesita, en el tratamiento y/o la prevención de un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento, tal como cáncer de pulmón.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab), para el uso en un paciente que lo necesita en el tratamiento y/o la prevención de un cáncer, por ejemplo, un cáncer que tiene base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito aquí, pero excluyendo el cáncer de pulmón. Todas y cada una de las formas de realización descritas en esta solicitud se aplican, por separado o en combinación, a este aspecto.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab), para el uso en un paciente que lo necesita en el tratamiento y/o la prevención de un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito aquí pero excluyendo el cáncer de mama. Todas y cada una de las formas de realización descritas en esta solicitud se aplican, por separado o en combinación, a este aspecto.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab), para el uso en un paciente que lo necesita en el tratamiento y/o la prevención de un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, por ejemplo, un cáncer descrito aquí pero excluyendo el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. Todas y cada una de las formas de realización descritas en esta solicitud se aplican, por separado o en combinación, a este aspecto.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab), para el uso en un paciente que lo necesita en el tratamiento y/o la prevención de un cáncer seleccionado de un listado que consiste en cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal (CRC), melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer

endometrial, cáncer pancreático, cáncer neuroendocrino, mieloma múltiple, leucemia mieloblástica aguda (AML) y cáncer del tracto biliar.

Leyendas de las Figuras.

Figura 1. Perfil de ensayo CANTOS.

- 5 **Figuras 2–4.** Incidencia acumulada de cáncer mortal (Figura 2), cáncer de pulmón (Figura 3) y cáncer mortal de pulmón (Figura 4) entre los participantes de CANTOS asignados aleatoriamente a placebo, canakinumab 50 mg, canakinumab 150 mg o canakinumab 300 mg.

Figura 5. Diagrama de bosque para la relación de riesgo (pacientes con cáncer de pulmón confirmado): 300 mg frente a placebo.

- 10 **Figura 6.** Mediana de cambio desde el inicio en hsCRP en el mes 3 por brazo de tratamiento (conjunto de análisis de cáncer de pulmón confirmado).

Figura 7. Modelo *in vivo* de metástasis espontánea de cáncer de mama humano en hueso humano predice un rol clave para la señalización de IL-1 β en la metástasis ósea del cáncer de mama. Dos trozos de 0,5 cm³ de hueso femoral humano se implantaron por vía subcutánea

- 15 en ratones hembra NOD SCID de 8 semanas de edad (n = 10/grupo). Cuatro semanas después, se inyectaron células MDA-MB-231-luc2-TdTomato o T47D marcadas con luciferasa, en las almohadillas adiposas mamarias posteriores. Cada experimento se llevó a cabo 3 veces separadas usando hueso de un paciente diferente para cada repetición. Histogramas que muestran el cambio en veces del número de copias de *IL-1B*, *IL-1R1*,
20 *Caspasa 1* e *IL-1Ra* (dCT) en comparación con *GAPDH* en células tumorales cultivadas *in vivo*, en comparación con las que crecen en un matraz de cultivo de tejidos (a i); tumores mamarios que hacen metástasis en comparación con tumores mamarios que no hacen metástasis (a ii); células tumorales circulantes en comparación con las células tumorales que permanecen en la almohadilla adiposa (a iii) y las metástasis óseas en comparación con el
25 tumor primario compatible (a iv). El cambio en veces en la expresión de la proteína IL-1 β se muestra en (b), y el cambio en veces en el número de copias de genes asociados con EMT (*E-cadherina*, *N-cadherina* y *JUP*) en comparación con *GAPDH* se muestran en (c). * = P <0,01 ** = P <0,001, *** = P <0,0001, ^^ = P <0,001 en comparación con el hueso sin tratamiento previo.

- 30 **Figura 8.** Transfección estable de células de cáncer de mama con *IL-1B*. Las células de cáncer de mama MDA-MB-231, MCF7 y T47D se transfectaron en forma estable con *IL-1B* usando un plásmido de ADNc de ORF humano con una etiqueta GFP C-terminal o un plásmido de

control. a) muestra pg/ng de proteína IL-1 β de lisados de células tumorales positivas para IL-1 β en comparación con el control de secuencia de mezcla aleatoria. b) muestra pg/ml de IL-1 β secretada de 10.000 IL-1 β + y células de control, medido por ELISA. Los efectos de la sobreexpresión de *IL-1B* sobre la proliferación de células MDA-MB-231 y MCF7 se muestran en (c y d) respectivamente. Los datos mostrados son medias $\pm$ SEM, * = P <0,01, ** = P <0,001, *** = P <0,0001 en comparación con el control de secuencia de mezcla aleatoria.

Figura 9. La IL-1 β derivada de tumor induce la transición epitelial a mesenquimal *in vitro*. Las células MDA-MB-231, MCF7 y T47D se transfectaron en forma estable para expresar altos niveles de *IL-1B*, o secuencia de mezcla aleatoria (control), para evaluar los efectos de la *IL-1B* endógena sobre los parámetros asociados con la metástasis. La *IL-1B* endógena aumentada logró células tumorales que cambiaron de un fenotipo epitelial a mesenquimal (a). b) muestra el cambio en veces en el número de copias y la expresión de proteína de *IL-1B*, *IL-1R1*, *E-cadherina*, *N-cadherina* y *JUP* en comparación con *GAPDH* y β -*catenina*, respectivamente. La capacidad de las células tumorales para invadir hacia los osteoblastos a través de Matrigel y/o poros de 8 μ M se muestra en (c), y la capacidad de las células para migrar durante 24 y 48 h se muestra usando un ensayo de cierre de heridas (d). Los datos se muestran como media $\pm$ SEM, * = P <0,01, ** = P <0,001, *** = P <0,0001.

Figura 10. El bloqueo farmacológico de IL-1B inhibe la metástasis espontánea al hueso humano *in vivo*. Los ratones hembra NOD-SCID que portaban dos trozos de 0,5 cm³ de hueso femoral humano recibieron inyecciones intramamarias de células MDA-MB-231Luc2-TdTomato. Una semana después de la inyección de las células tumorales, los ratones fueron tratados con 1 mg/kg/día de IL-1Ra, 20 mg/kg/14 días de canakinumab o placebo (control) (n = 10/grupo). Todos los animales fueron sacrificados 35 días después de la inyección de las células tumorales. Los efectos sobre las metástasis óseas (a) se evaluaron *in vivo* e inmediatamente después de la muerte por imagen de luciferasa, y se confirmaron *ex vivo* en secciones histológicas. Los datos se muestran como números de fotones por segundo emitidos 2 minutos después de la inyección subcutánea de D-luciferina. Los efectos sobre el número de células tumorales detectadas en la circulación se muestran en (b). * = P <0,01, ** = P <0,001, *** = P <0,0001.

Figura 11. La IL-1B derivada de tumor promueve la localización (*homing*) ósea en cáncer de mama *in vivo*. Se inyectaron ratones *nude* (atímicos) BALB/c hembras de 8 semanas de edad, con control (secuencia de mezcla aleatoria) o células MDA-MB-231-IL-1B+ que

sobreexpresaban *IL-1B* a través de la vena lateral de la cola. El crecimiento tumoral en hueso y pulmón se midió *in vivo* mediante imágenes de GFP, y los hallazgos fueron confirmados *ex vivo* en secciones histológicas. a) muestra crecimiento tumoral en hueso; b) muestra imágenes μ CT representativas de tibias portadoras de tumor, y el gráfico muestra la relación volumen óseo (BV)/volumen de tejido (TV) que indica los efectos sobre la destrucción ósea inducida por el tumor; c) muestra los números y el tamaño de los tumores detectados en los pulmones de cada una de las líneas celulares. * = $P < 0,01$, ** = $P < 0,001$, *** = $P < 0,0001$. (B = hueso, T = tumor, L = pulmón).

Figura 12. Las interacciones entre las células tumorales y las células óseas estimulan la proliferación celular de producción de *IL-1B*. Las líneas celulares de cáncer de mama humano MDA-MB-231 o T47D se cultivaron solas o en combinación con hueso humano vivo, células de médula ósea HS5 u osteoblastos primarios OB1. a) muestra los efectos del cultivo de células MDA-MB-231 o T47D en discos óseos humanos vivos sobre las concentraciones de *IL-1 β* secretadas en los medios. El efecto del cocultivo de células MDA-MB-231 o T47D con células óseas HS5 sobre *IL-1 β* derivada de los tipos de células individuales después de la clasificación celular y la proliferación de estas células se muestran en b) y c). Los efectos del cocultivo de células MDA-MB-231 o T47D con células OB1 (osteoblastos) sobre la proliferación se muestran en d). Los datos se muestran como media $\pm$ SEM, * = $P < 0,01$, ** = $P < 0,001$, *** = $P < 0,0001$.

Figura 13. *IL-1 β* en el microambiente óseo estimula la expansión del nicho metastásico óseo. Los efectos del agregado de 40 pg/ml o 5 ng/ml de *IL-1 β* recombinante a las células de cáncer de mama MDA-MB-231 o T47D se muestran en (a) y los efectos del agregado de 20 pg/ml, 40 pg/ml o 5 ng/ml de *IL-1B* sobre la proliferación de HS5, médula ósea u osteoblastos OB1 se muestran en b) y c), respectivamente. (d) Se midieron las alteraciones provocadas por *IL-1* en la vasculatura ósea después de la tinción con CD34 en la región trabecular de las tibias de ratones de noqueo de *IL-1R1* hembras de 10–12 semanas de edad. (e) ratones BALB/c *nude* (atímicos) tratados con 1 mg/ml/día de *IL-1Ra* durante 31 días y (f) ratones C57BL/6 tratados con canakinumab 10 μ M durante 4–96 h. Los datos se muestran como media $\pm$ SEM, * = $P < 0,01$, ** = $P < 0,001$, *** = $P < 0,0001$.

Figura 14. La supresión de la señalización de *IL-1* afecta la integridad ósea y la vasculatura. Tibias y suero de ratones que no expresan *IL-1R1* (*IL-1R1* KO), ratones atímicos BALB/c tratados diariamente con 1 mg/kg por día de antagonista de *IL-1R* durante 21 y 31 días y

ratones C57BL/6 tratados con 10 mg/kg de canakinumab (Ilaris) de 0–96 h se analizaron para determinar la integridad ósea por μ CT y la vasculatura usando ELISA para endotelina 1 y pan VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, conforme a sus siglas en inglés). a) muestra los efectos de IL–1R1 KO; b) efectos de anakinra y c) efectos de canakinumab sobre el volumen óseo en comparación con el volumen tisular (i), la concentración de endotelina 1 (ii) y las concentraciones de VEGF secretadas en el suero. Los datos mostrados son medias $\pm$ SEM, * = $P < 0,01$, ** = $P < 0,001$, *** = $P < 0,0001$ en comparación con el control.

Figura 15. La IL–1 β derivada de tumor predice la recurrencia futura y la recaída ósea en pacientes con cáncer de mama en estadio II y III. ~ 1300 muestras de cáncer de mama primario de pacientes con cáncer de mama en estadio II y III sin evidencia de metástasis se tiñeron para establecer IL–1 β activa de 17 kD. Los tumores se clasificaron para IL–1 β en la población de células tumorales. Los datos que se muestran son curvas de Kaplan Meyer que representan la correlación entre la IL–1 β derivada de tumor y la recurrencia posterior a) en cualquier sitio o b) en el hueso, durante un período de 10 años.

Figura 16. Simulación del perfil de PK de canakinumab y el perfil de hsCRP. a) muestra los perfiles de tiempo y concentración de canakinumab. Línea continua y banda: mediana de concentraciones simuladas individuales con un intervalo de predicción del 2,5–97,5% (300 mg Q12W (línea inferior), 200 mg Q3W (línea media) y 300 mg Q4W (línea superior)). b) muestra la proporción de hsCRP del mes 3 por debajo del punto de corte de 1,8 mg/L para tres poblaciones diferentes: todos los pacientes de CANTOS (escenario 1), pacientes confirmados de cáncer de pulmón (escenario 2) y pacientes con cáncer de pulmón avanzado (escenario 3) y tres regímenes de dosis diferentes. c) es similar a b), con un punto de corte de 2 mg/L. d) muestra la mediana de concentración de hsCRP a lo largo del tiempo para tres dosis diferentes. e) muestra el porcentaje de reducción de la hsCRP inicial después de una dosis única.

Figura 17. Análisis de expresión génica por secuenciación de ARN en pacientes con cáncer colorrectal que reciben PDR001 en combinación con canakinumab, PDR001 en combinación con everolimus y PDR001 en combinación con otros. En la figura del mapa de calor, cada fila representa los niveles de ARN para el gen marcado. Las muestras de pacientes están delineadas por las líneas verticales, con la muestra de cribado (pretratamiento) en la columna izquierda, y la muestra del ciclo 3 (en tratamiento), en la columna derecha. Los niveles de ARN están estandarizados por filas para cada gen, con muestras indicadas negras con niveles de

ARN más altos y muestras indicadas blancas con niveles de ARN más bajos. Los genes específicos de neutrófilos *FCGR3B*, *CXCR2*, *FFAR2*, *OSM* y *G0S2* están encuadrados.

Figura 18. Datos clínicos después del tratamiento con gevokizumab (panel a) y su extrapolación a dosis más altas (paneles b, c y d). Cambio porcentual ajustado desde el inicio en hsCRP en pacientes en a). La relación de exposición–respuesta de hsCRP se muestra en b) para seis concentraciones iniciales de hsCRP diferentes. La simulación de dos dosis diferentes de gevokizumab se muestra en b) y c).

Figura 19. Efecto del tratamiento con anti-IL-1beta en dos modelos de cáncer en ratones. a), b) y c) muestran datos del modelo de ratón MC38, y d) y e) muestran datos del modelo de ratón LL2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

Muchas neoplasias malignas surgen en áreas de inflamación crónica (1), y se supone que la resolución inadecuada de la inflamación desempeña un rol importante en la invasión, progresión y metástasis tumorales (2–4). La inflamación es de particular relevancia fisiopatológica para el cáncer de pulmón, donde la bronquitis crónica, desencadenada por el amianto, sílice, el tabaquismo y otras toxinas inhaladas externas, produce una respuesta proinflamatoria persistente (5, 6). La activación inflamatoria en el pulmón es mediada, en parte, a través de la activación del inflamamasoma de la proteína del receptor de tipo Nod 3 (NLRP3), con la consecuente producción local de interleuquina-1 β (IL-1 β), un proceso que puede conducir tanto a la fibrosis crónica como al cáncer. (7, 8). En los modelos murinos, la activación del inflamamasoma y la producción de IL-1 β pueden acelerar la invasión tumoral, el crecimiento y la diseminación metastásica (2). Por ejemplo, en ratones IL-1 β $-/-$, no se desarrollan tumores locales ni metástasis pulmonares después de la inoculación localizada o intravenosa con líneas celulares de melanoma, datos que sugieren que IL-1 β puede ser esencial para la invasividad de tumores malignos ya existentes (9). Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de IL-1 β podría tener un rol complementario en el tratamiento de tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial (10–13).

La presente invención surgió, por lo menos en parte, del análisis de los datos generados a partir del ensayo CANTOS, que es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, dirigido por eventos. CANTOS fue diseñado para evaluar si la administración trimestral de canakinumab subcutáneo puede prevenir eventos cardiovasculares recurrentes entre pacientes estables posinfarto de miocardio con PCR elevada. Los 10.061 pacientes

inscriptos, con infarto de miocardio y aterosclerosis inflamatoria estaban libres de cáncer previamente diagnosticado, y tenían proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) ≥ 2 mg/L. Se compararon tres dosis crecientes de canakinumab (50 mg, 150 mg y 300 mg administrados por vía subcutánea cada 3 meses), con placebo. Los participantes fueron seguidos por diagnósticos de cáncer incidentes durante una mediana de período de seguimiento de 3,7 años.

Población de pacientes. Los pacientes eran elegibles para la inscripción en CANTOS si tenían antecedentes de infarto de miocardio y tenían niveles sanguíneos de hsCRP ≥ 2 mg/L, a pesar del uso de estrategias agresivas de prevención secundaria. Como el canakinumab es un agente inmunomodulador sistémico, el ensayo se diseñó para excluir de la inscripción a aquellos con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, neoplasia maligna previa diferente de carcinoma de piel basocelular, estados inmunocomprometidos sospechosos o conocidos, antecedentes de alto riesgo de tuberculosis o enfermedad relacionada con HIV, o el uso continuo de tratamientos antiinflamatorios sistémicos.

Aleatorización (Figura 1). Sobre la base de la experiencia de un estudio de fase IIb (19), se seleccionó inicialmente una "dosis de anclaje" para canakinumab de 150 mg SC cada tres meses. Además, se seleccionó inicialmente una dosis más alta de 300 mg suministrados dos veces durante un período de dos semanas y luego cada tres meses, para dirigirse a las cuestiones teóricas respecto de la autoinducción de IL-1 β . De este modo, cuando se cribó el primer paciente el 11 de abril de 2011, CANTOS se inició como un ensayo de tres brazos que comparaba el estándar de atención más placebo con el estándar de atención más canakinumab 150 mg o canakinumab 300 mg, con participantes asignados a cada brazo de estudio en una relación de 1:1:1. Sin embargo, luego de los comentarios de las autoridades sanitarias que requerían datos de dosis y respuesta más amplios, se introdujo en el ensayo un brazo con dosis más bajas de canakinumab (50 mg SC cada tres meses). El protocolo fue así modificado, y se aprobó una estructura formal de cuatro brazos en julio de 2011, pero varió en el momento de su adopción, según la región y el sitio.

Para acomodar este cambio estructural, se incrementó la proporción de individuos que finalmente serían asignados a placebo, al igual que la proporción de avance que se asignaría al azar a la dosis de 50 mg. Por lo tanto, las relaciones de asignación de tratamiento se alteraron de 1:1:1, para placebo: 150 mg de canakinumab: 300 mg de canakinumab para los primeros 741 participantes reclutados a 2:1,4:1,3:1,3, para placebo: 50 mg de canakinumab:

150 mg de canakinumab: 300 mg de canakinumab, respectivamente, para los 9320 participantes restantes. La inscripción del ensayo se completó en marzo de 2014, y todos los participantes siguieron hasta mayo de 2017.

Por protocolo, todos los participantes de CANTOS tuvieron recuentos sanguíneos completos, paneles de lípidos, hsCRP y medidas de función renal y hepática realizadas al inicio y a los 3, 6, 9, 12, 24, 36 y 48 meses después de la aleatorización.

Criterios de valoración. Los criterios de valoración clínicos de interés para el análisis fueron los cánceres incidentes diagnosticados e informados durante el seguimiento del ensayo. Para cualquier evento de este tipo, se obtuvieron registros médicos, y un panel de oncólogos revisó el diagnóstico de cáncer sin conocer la asignación de fármacos del estudio. Siempre que fue posible, se observó una fuente primaria, al igual que cualquier evidencia de metástasis específicas del sitio. Los cánceres también fueron clasificados como mortales o no mortales, por el comité de criterios de valoración del ensayo.

Análisis estadístico. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox para analizar la incidencia de cáncer en general en los grupos de canakinumab y placebo, así como la incidencia de cáncer mortal y no mortal, y la incidencia de cáncer en un sitio específico. Para propósitos de prueba de concepto y de manera consistente con los análisis realizados a lo largo del ensayo para todas las reuniones de la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad, se hicieron comparaciones entre las tasas de incidencia de placebo con las tasas de incidencia para cada dosis individual de canakinumab, a través de las dosis ascendentes de canakinumab (con puntajes 0, 1, 3 y 6 proporcional a la dosis), y para los grupos de tratamiento con canakinumab activo combinado.

Resultados.

Se demostró que CANTOS cumplía con el criterio de valoración primario, lo que demuestra que cuando se usa en combinación con el estándar de atención, canakinumab (también conocido como ACZ885) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, conforme a sus siglas en inglés) en pacientes con un ataque cardíaco previo y aterosclerosis inflamatoria. MACE es un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Se ha demostrado que ACZ885 reduce el riesgo cardiovascular en personas con un ataque cardíaco previo al atacar selectivamente la inflamación.

Pacientes. Las características clínicas iniciales de los 10.061 participantes de CANTOS se proporcionan en la Tabla 1, para aquellos que desarrollaron o no desarrollaron un diagnóstico de cáncer durante el seguimiento del ensayo.

En comparación con los que no fueron diagnosticados con cáncer, los que desarrollaron cáncer de pulmón incidental eran de más edad ($P < 0,001$), más propensos a ser fumadores actuales ($P < 0,001$). De acuerdo con el trabajo previo que indica un fuerte componente inflamatorio para ciertos tipos de cáncer, la mediana de niveles de hsCRP era elevada al inicio del estudio entre aquellos que fueron diagnosticados con cáncer de pulmón durante el seguimiento, en comparación con aquellos que permanecieron libres de cualquier diagnóstico de cáncer (6,0 frente a 4,2 mg/L, $P < 0,001$). Se observaron datos similares para la interleuquina-6 (3,2 frente a 2,6 ng/L, $P < 0,0001$).

Durante el seguimiento del ensayo, en comparación con el placebo, el canakinumab se asoció con reducciones dependientes de la dosis en hsCRP del 27 al 40 por ciento (todos los valores de $P < 0,0001$), y con reducciones dependientes de la dosis en IL-6 del 25 al 43 por ciento (todos los valores $P < 0,0001$). Canakinumab no tuvo efecto sobre el colesterol LDL o HDL.

Efectos sobre los eventos de cáncer totales y sobre los eventos de cáncer mortales. Las tasas de incidencia de cualquier cáncer en los grupos de placebo, canakinumab 50 mg, 150 mg y 300 mg fueron 1,84, 1,82, 1,68 y 1,72 por 100 personas-año, respectivamente (P a través de los grupos de dosis de canakinumab en comparación con placebo = 0,34). En contraste, se observó un efecto estadísticamente significativo dependiente de la dosis para los cánceres mortales, donde las tasas de incidencia en los grupos de placebo, 50 mg, 150 mg y 300 mg fueron 0,64, 0,55, 0,50 y 0,31 por 100 personas-año, respectivamente (P a través de los grupos de dosis de canakinumab en comparación con placebo = 0,001) (Tabla 2).

Efectos sobre el cáncer de pulmón. Durante la mediana del período de seguimiento de 3,7 años, la asignación aleatoria a canakinumab se asoció con reducciones estadísticamente significativas dependientes de la dosis en la mortalidad total por cáncer. Para este criterio de valoración ($N = 196$), referente al placebo, las relaciones de riesgo (intervalo de confianza del 95%, valor P) fueron 0,86 (0,59–1,24, $P = 0,42$), 0,78 (0,54–1,13, $P = 0,19$) y 0,49 (0,31–0,75, $P = 0,0009$) para los grupos canakinumab 50 mg, 150 mg y 300 mg, respectivamente. Estos datos corresponden a las tasas de incidencia en los grupos de placebo, 50 mg, 150 mg y 300 mg de 0,64, 0,55, 0,50 y 0,31 por 100 personas-año, respectivamente (tendencia P en los grupos de dosis activa en comparación con placebo = 0,0007) (Tabla 2 y Figura 2).

Este efecto se debió en gran medida a las reducciones en el cáncer de pulmón; entre los asignados a placebo, el 26,0% de todos los cánceres y el 47% de todas las muertes por cáncer fueron cáncer de pulmón, mientras que entre los asignados a canakinumab, el 16% de todos los cánceres y el 34% de las muertes por cáncer fueron cáncer de pulmón. Para el cáncer de pulmón incidental (N = 129), referente al placebo, las relaciones de riesgo (intervalo de confianza del 95%, valor P) fueron 0,74 (0,47–1,17, P = 0,20), 0,61 (0,39–0,97, P = 0,034 y 0,33 (0,18–0,59, P = 0,0001) para los grupos de 50 mg, 150 mg y 300 mg de canakinumab, respectivamente. Estos datos corresponden a las tasas de incidencia en los grupos de placebo, 50 mg, 150 mg y 300 mg de 0,49, 0,35, 0,30 y 0,16 por 100 personas-año, respectivamente (tendencia P en los grupos de dosis activa en comparación con placebo <0,0001) (Tabla 2 y Figura 3).

La estratificación por tabaquismo indicó beneficios relativos ligeramente mayores de canakinumab sobre el cáncer de pulmón, entre los fumadores actuales en comparación con los exfumadores (HR 0,50, P = 0,005 para los fumadores actuales; HR 0,61, P = 0,006 para los exfumadores). Este efecto fue más prominente para la dosis más alta de canakinumab (HR 0,25, P = 0,002 para los fumadores actuales; HR 0,44, P = 0,025 para los exfumadores, Tabla S2).

Para la mortalidad por cáncer de pulmón (N = 77), referente al placebo, las relaciones de riesgo (intervalo de confianza del 95%, P = valor) fueron 0,67 (0,37–1,20, P = 0,18), 0,64 (0,36–1,14, P = 0,13) y 0,23 (0,10–0,54, P = 0,0002) para los grupos de canakinumab 50 mg, 150 mg y 300 mg, respectivamente. Estos datos corresponden a las tasas de incidencia en los grupos de placebo, 50 mg, 150 mg y 300 mg de 0,30, 0,20, 0,19 y 0,07 por 100 personas-año, respectivamente (tendencia P en los grupos de dosis activa en comparación con placebo = 0,0002) (Tabla 2 y Figura 4).

Los beneficios del canakinumab fueron evidentes en pacientes para quienes el tipo de cáncer de pulmón no estaba especificado, o donde la histología indicaba adenocarcinoma o cánceres de células grandes poco diferenciados (las tasas de incidencia en los grupos de dosis de placebo, canakinumab 50 mg, 150 mg y 300 mg fueron 0,41, 0,33, 0,27 y 0,12, respectivamente [tendencia P entre los grupos de dosis en comparación con placebo = 0,0004]). La potencia se limitó a abordar definitivamente los efectos del canakinumab en los casos en que la histología indicaba cánceres de pulmón de células pequeñas o carcinomas de células escamosas (Tabla S3).

En los análisis de dosis combinadas de canakinumab, las reducciones de riesgo para el cáncer de pulmón total fueron mayores para aquellos que tuvieron reducciones en hsCRP superiores o iguales a la mediana de valores a los 3 meses. Específicamente, en comparación con el placebo, la relación de riesgo observada para el cáncer de pulmón entre aquellos que lograron reducciones de hsCRP mayores que la mediana de valores de 1,8 mg/L a los 3 meses fue 0,29 (IC 95% 0,17–0,51, $P < 0,0001$), mejor que el efecto observado para aquellos que lograron reducciones de hsCRP menores que la media de valores (HR 0,83, IC 95% 0,56–1,22, $P = 0,34$). Se observaron efectos similares para la mediana de niveles de IL–6 alcanzados a los 3 meses.

Si bien el protocolo CANTOS fue diseñado para excluir a los individuos con neoplasias malignas de células no basales anteriores, se encontró en la revisión de registros detallados que 76 de 10.061 (0,8%) tenían cánceres previos. La exclusión *post hoc* de estos individuos no tuvo efecto sobre los resultados anteriores.

Eventos adversos Con respecto a la función de la médula ósea, la trombocitopenia y la neutropenia fueron raras, pero más comunes entre las personas asignadas a canakinumab (Tabla 3). Como se informó en otra parte (20), aunque no hubo un aumento en las tasas de infecciones totales, hubo un aumento en las tasas de celulitis y colitis por *Clostridium difficile* y un aumento en los eventos mortales atribuidos a infección o septicemia, cuando los tres grupos de canakinumab se agruparon y se compararon con placebo (tasas de incidencia de 0,31 frente a 0,18 por 100 personas–año, $P = 0,023$). Los participantes que sucumbieron a la infección tendían a ser mayores, y a tenían más probabilidades de tener diabetes. A pesar de este efecto adverso, tanto la mortalidad no cardiovascular (HR 0,97, IC 95% 0,79–1,19, $P = 0,80$) como la mortalidad por todas las causas (HR 0,94, IC 95% 0,83–1,06, $P = 0,31$) no se redujeron significativamente. Las infecciones graves de tuberculosis fueron raras y ocurrieron a tasas similares en los grupos tratados con canakinumab y placebo (0,06%). Las reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con una frecuencia similar en los grupos de canakinumab y placebo. De acuerdo con los efectos conocidos de la inhibición de IL–1 β , el canakinumab produjo reducciones significativas en los informes adversos de artritis, gota y artrosis (Tabla 4).

En estos datos de ensayo aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, la inhibición de IL–1 β con canakinumab durante un período de una mediana de 3,7 años redujo notablemente la tasa de cáncer de pulmón mortal y no mortal entre los pacientes con aterosclerosis con

hsCRP elevada que no tenían diagnóstico previo de cáncer. Los efectos fueron dependientes de la dosis, con reducciones de riesgo relativo del 67% ($P = 0,0001$) y 77% ($P = 0,0002$) para el cáncer de pulmón total y el cáncer de pulmón mortal, respectivamente, entre aquellos asignados al azar a la dosis más alta de canakinumab (300 mg SC cada 3 meses). Se observaron efectos beneficiosos de canakinumab sobre los cánceres de pulmón incidentales dentro de las semanas posteriores al inicio de la terapia, nuevamente, en particular en la dosis más alta de canakinumab. Los pacientes con niveles elevados de biomarcadores inflamatorios hsCRP e interleuquina-6 tenían el mayor riesgo de cáncer de pulmón incidental, y parecieron obtener el mayor beneficio, al igual que los fumadores actuales. Por el contrario, canakinumab tuvo efectos no significativos sobre cánceres específicos de sitio diferentes del cáncer de pulmón. Sin embargo, para aquellos asignados al azar a canakinumab 300 mg SC, la mortalidad total por cáncer se redujo a la mitad ($P = 0,0009$).

CANTOS fue un ensayo de reducción de la inflamación realizado entre pacientes posinfarto de miocardio con hsCRP elevada y altas tasas de tabaquismo actual o pasado (17). Estas características colocan a la población de CANTOS en un riesgo de cáncer de pulmón superior al promedio, y brindan la oportunidad adicional que se informa aquí para abordar el efecto de la inhibición de la interleuquina-1 β en el cáncer. Sin embargo, por diseño, no hay datos para individuos libres de enfermedad aterosclerótica o con bajos niveles de hsCRP.

Si bien es posible, es poco probable que el canakinumab tenga algún efecto directo sobre la oncogénesis y el desarrollo de nuevos cánceres de pulmón. Los pacientes que desarrollaron cáncer de pulmón durante el seguimiento tenían 65 años de edad en promedio al ingresar al estudio, y más del 90% eran fumadores actuales o exfumadores. Además, es poco probable que el tiempo de seguimiento promedio sea adecuado para demostrar una reducción en los nuevos cánceres.

Por el contrario, parece mucho más probable que canakinumab, un poderoso inhibidor de la interleuquina-1 β , reduzca sustancialmente la tasa de progresión, invasividad y diseminación metastásica de los cánceres de pulmón que eran prevalentes pero no diagnosticados al momento del ingreso al ensayo. En este sentido, los datos clínicos son consistentes con trabajos experimentales previos que indican que las citoquinas como IL-1 β pueden promover la angiogénesis y el crecimiento tumoral, y que IL-1 β es necesaria para la invasividad tumoral de células malignas ya existentes (2–4,9). En los modelos murinos, las altas concentraciones de IL-1 β dentro del microentorno tumoral se asocian con fenotipos más virulentos (13), y la

IL-1 β secretada derivada de este microentorno (o directamente de células malignas) puede promover la invasividad del tumor, y en algunos casos, inducir la supresión mediada por el tumor (2, 9, 21).

5 Las metástasis óseas del cáncer de mama son incurables, y se asocian con un mal pronóstico en las pacientes. Las metástasis óseas se producen cuando las células tumorales se diseminan hacia la médula ósea y se instalan en el nicho metastásico óseo. Se cree que este nicho está compuesto por tres nichos interactivos: el nicho de células madre hematopoyéticas, osteoblásticas y vasculares (revisado por (Massague y Obenauf, 2016; Weilbaeher et al., 2011)). La evidencia de metástasis en otros órganos predice que la proliferación de células
10 endoteliales vasculares, y el brote de nuevos vasos sanguíneos también pueden promover la proliferación de células tumorales en la formación de metástasis de conducción ósea (Carbonell et al., 2009; Kienast et al., 2010). Anteriormente se demostró que las líneas celulares de cáncer de mama que buscan hueso, MDA-IV, producen altas concentraciones de IL-1 β en comparación con las células MDA-MB-231 parentales (Nutter et al., 2014). De
15 manera similar, en un modelo PC3 de sobreexpresión genética del cáncer de próstata de IL-1 β , se incrementaron las metástasis óseas de las células tumorales inyectadas en el corazón, mientras que el noqueo genético de esta molécula redujo la metástasis ósea (Liu et al., 2013). Desde la época de Virchow, la inflamación se ha relacionado con el cáncer; como Balkwill y Mantovani han escrito, "si el daño genético es 'el fósforo que enciende el fuego' del cáncer,
20 algunos tipos de inflamación pueden proporcionar el 'combustible que alimenta las llamas'" (22). Esta hipótesis ayuda a explicar, en parte, por qué el uso crónico de aspirina, así como otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, se asocia con tasas reducidas de mortalidad por cáncer colorrectal y adenocarcinomas pulmonares (23, 24). Sin embargo, en contraste con estos agentes que requieren una década o más de uso para mostrar eficacia, se observaron
25 efectos beneficiosos de canakinumab sobre la incidencia del cáncer de pulmón y la mortalidad por cáncer de pulmón en un ensayo con un período de tiempo mucho más corto. Los efectos beneficiosos aparentes de canakinumab se observaron pocas semanas después de iniciar la terapia. La especificidad de canakinumab en los datos para el cáncer de pulmón y su efecto aumentado entre los fumadores actuales es de particular interés, dado el hecho de que la
30 producción mediada por inflammasoma de IL-1 β se desencadena por múltiples toxinas ambientales inhaladas que se sabe inducen la inflamación pulmonar local y el cáncer (7, 8).

El ensayo no fue diseñado como un estudio de tratamiento del cáncer. Por el contrario, por diseño, el ensayo incluyó pacientes con aterosclerosis sin antecedentes de cáncer. Existe un precedente para dicho enfoque de citoquinas dirigido por IL-1 para otros tipos de cáncer. Por ejemplo, se ha informado que el antagonista del receptor de IL-1 anakinra, en una serie de casos de 47 pacientes, redujo modestamente la progresión del mieloma latente o indolente (25). En una segunda serie de casos de 52 pacientes con diversos cánceres metastásicos, un anticuerpo monoclonal humano dirigido a IL-1 α fue bien tolerado, y mostró una mejora modesta en la masa corporal magra, el apetito y el dolor (26).

En conclusión, estos datos de ensayo aleatorizado controlado con placebo proporcionan evidencia de que la inhibición de la función inmunitaria innata con canakinumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige a IL-1 β , reduce sustancialmente el cáncer de pulmón incidental y la mortalidad por cáncer de pulmón.

Así, en un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (el término "un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo" a veces se denomina "FÁRMACO de la invención" en esta solicitud, que debe entenderse como un término idéntico), adecuadamente canakinumab o un fragmento funcional de este (incluido en FÁRMACO de la invención), gevokizumab o un fragmento funcional de este (incluido en FÁRMACO de la invención), para el tratamiento y/o la prevención de cánceres que tienen por lo menos una base inflamatoria parcial, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón.

En una forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, y el cáncer de pulmón tiene una inflamación concomitante activada o mediada en parte a través de la activación del inflamasoma de la proteína del receptor de tipo Nod 3 (NLRP3), con la consiguiente producción local de interleuquina-1 β .

Los estudios avanzados para delinear la interacción entre el tumor y el microentorno del tumor han revelado que la inflamación crónica puede promover el desarrollo del tumor, y el tumor alimenta la inflamación para facilitar la progresión del tumor y la metástasis. El microentorno inflamatorio con factores secretados celulares y no celulares proporciona un santuario para la progresión tumoral al inducir la angiogénesis; reclutar células promotoras de tumores, supresoras de la inmunidad, e inhibir la respuesta inmunitaria antitumoral mediada por células efectoras inmunitarias. Una de las principales vías inflamatorias que apoyan el desarrollo y la

progresión del tumor es IL-1 β , una citoquina proinflamatoria producida por el tumor y células inmunosupresoras asociadas al tumor, incluidos neutrófilos y macrófagos en el microentorno tumoral.

Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer usando un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, donde dichos anticuerpos de unión a IL-1 β o sus fragmentos funcionales pueden reducir la inflamación y/o mejorar el microentorno tumoral, por ejemplo, pueden inhibir la inflamación mediada por IL-1 β y la supresión inmunitaria mediada por IL-1 β en el microentorno tumoral. En el Ejemplo 7 de este documento se muestra un ejemplo de uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β en la modulación del microentorno tumoral. En algunas formas de realización, un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo se usa solo como una monoterapia. En algunas formas de realización, un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de este se usa en combinación con otra terapia, tal como con un inhibidor de punto de control o con uno o más agentes quimioterapéuticos. Como se discute aquí, la inflamación puede promover el desarrollo de tumores; un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, ya sea solo, ya sea en combinación con otra terapia, puede usarse para tratar cualquier cáncer que pueda beneficiarse de una inflamación reducida y/o un entorno tumoral mejorado. El componente de inflamación está presente universalmente, aunque en diferentes grados, en el desarrollo del cáncer.

Como se usa en el presente documento, "cáncer" está destinado a incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos neoplásicamente transformados, independientemente del tipo histopatológico o estadio de invasividad. Los ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, entre otros, tumores sólidos, cánceres hematológicos, tumores de tejidos blandos y lesiones metastásicas. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen neoplasias malignas, por ejemplo, sarcomas y carcinomas (incluidos adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas), de los diversos sistemas de órganos, como los que afectan el hígado, pulmón, mama, sistema linfoide, gastrointestinal (por ejemplo, colon), tracto genitourinario (p. ej., células renales, uroteliales), próstata y faringe. Los adenocarcinomas incluyen tumores malignos tales como la mayoría de los cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago. Los carcinomas de células escamosas incluyen tumores malignos, por ejemplo, en el

pulmón, el esófago, la piel, la región de la cabeza y el cuello, la cavidad bucal, el ano y el cuello uterino. En una forma de realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma en etapa avanzada. Las lesiones metastásicas de los cánceres mencionados también pueden tratarse o prevenirse usando los métodos y las composiciones de la invención.

- 5 Los cánceres ejemplares cuyo crecimiento puede inhibirse usando las moléculas de anticuerpos descritas en el presente documento incluyen cánceres que típicamente responden a la inmunoterapia. Los ejemplos no limitativos de cánceres preferidos para el tratamiento incluyen melanoma (p. ej., melanoma maligno metastásico), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células claras), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata resistente
- 10 a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas). Además, las neoplasias malignas recurrentes o resistentes pueden tratarse utilizando las moléculas de anticuerpo descritas en este documento.

- Los ejemplos de otros tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o
- 15 intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer anal, gastroesofágico, cáncer de estómago, liposarcoma, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de células de Merkel, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la
- 20 glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas incluidas leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, cáncer de riñón o el uréter, carcinoma de la
- 25 pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por el amianto (p. ej., mesotelioma), y combinaciones de dichos cánceres. En ciertas formas de realización, el cáncer
- 30 es un cáncer de piel, por ejemplo, un carcinoma de células de Merkel o un melanoma. En una forma de realización, el cáncer es un carcinoma de células de Merkel. En otras formas de realización, el cáncer es un melanoma. En otras formas de realización, el cáncer es un cáncer

de mama, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo (TNBC, conforme a sus siglas en inglés) o un cáncer de mama HER2–negativo. En otras formas de realización, el cáncer es cáncer de riñón, por ejemplo, un carcinoma de células renales (por ejemplo, carcinoma de células renales de células claras (CCRCC, conforme a sus siglas en inglés) o un carcinoma de células renales de células no claras (nccRCC, conforme a sus siglas en inglés)). En otras formas de realización, el cáncer es un cáncer de tiroides, por ejemplo, un carcinoma anaplásico de tiroides (ATC, conforme a sus siglas en inglés). En otras formas de realización, el cáncer es un tumor neuroendocrino (NET, conforme a sus siglas en inglés), por ejemplo, un tumor carcinoide pulmonar atípico o un NET en el páncreas, el tracto gastrointestinal (GI) o el pulmón.

En ciertas formas de realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC escamoso o un NSCLC no escamoso). En ciertas formas de realización, el cáncer es una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide aguda (AML), por ejemplo, una AML recidivante o refractaria o una AML *de novo*). En ciertas formas de realización, el cáncer es un síndrome mielodisplásico (MDS, conforme a sus siglas en inglés) (por ejemplo, un SMD de alto riesgo).

En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón, un cáncer de pulmón de células escamosas, un melanoma, un cáncer renal, un cáncer de hígado, un mieloma, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer de mama ER+, un cáncer de mama IM–TN, cáncer colorrectal, cáncer colorrectal con alta inestabilidad de microsatélites, cáncer gástrico EBV+, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer hematológico, linfoma no hodgkiniano o leucemia, o una lesión metastásica del cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), un adenocarcinoma de NSCLC, un carcinoma de células escamosas de NSCLC o un carcinoma hepatocelular.

El significado de "cánceres que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial" o "cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial" es bien conocido en la técnica, y como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier cáncer en el que las respuestas inflamatorias mediadas por IL–1 β contribuyen al tumor desarrollo y/o la propagación del tumor, incluidas, entre otros, las metástasis. Dicho cáncer generalmente tiene inflamación concomitante activada o mediada en parte a través de la activación del inflamasoma de la proteína del receptor de tipo Nod 3 (NLRP3), con la consecuente producción local de interleuquina–1 β . En un paciente con este tipo de cáncer, la expresión, o incluso la

sobreexpresión de IL-1 β generalmente se puede detectar, comúnmente en el sitio del tumor, especialmente en el tejido circundante del tumor, en comparación con el tejido normal. La expresión de IL-1 β puede detectarse mediante métodos de rutina conocidos en la técnica, tales como inmunotinción, ensayos sobre la base de ELISA (ensayo inmunosorbente ligado a enzima, conforme a sus siglas en inglés), ISH (hibridación *in situ*, conforme a sus siglas en inglés), secuenciación de ARN o RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, conforme a sus siglas en inglés) en el tumor, así como en suero/plasma. La expresión o mayor expresión de IL-1 β puede concluirse, por ejemplo, contra el control negativo, generalmente tejido normal en el mismo sitio, o un nivel de IL-1 β superior al normal en suero/plasma. Simultánea o alternativamente, un paciente con dicho cáncer tiene generalmente inflamación crónica, que se manifiesta, típicamente, por un nivel de CRP o hsCRP, IL-6 o TNF α más alto que el normal. Los cánceres, particularmente los cánceres que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial, incluyen, entre otros, cáncer de pulmón, particularmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluidos cáncer gástrico e intestinal, cáncer de esófago, particularmente la parte inferior del esófago, carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello (incluidos HPV, EBV y cáncer de cabeza y cuello inducido por tabaco y/o alcohol oral), cáncer de vejiga, cáncer de hígado como el carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer neuroendocrino y cáncer de las vías biliares (incluidos, entre otros, cáncer de los conductos biliares y de la vesícula biliar), y cánceres hematológicos como leucemia mieloblástica aguda (AML), mielofibrosis y mieloma múltiple (MM). El cáncer además incluye cánceres que pueden no expresar IL-1 β hasta después del tratamiento previo de dicho cáncer, por ejemplo, incluido el tratamiento con un agente quimioterapéutico, por ejemplo, como se describe aquí, que contribuyen a la expresión de IL-1 β en el tumor y/o el microentorno tumoral. En algunas formas de realización, los métodos y el uso comprenden el tratamiento de un paciente que remite o recae después del tratamiento con dicho agente. En otras formas de realización, el agente está asociado con la expresión de IL-1 β , y el anticuerpo de IL-1 β o su fragmento funcional se administra en combinación con dicho agente.

La inhibición de IL-1 β produjo un estado de inflamación reducido, que incluía, sin limitación, niveles reducidos de hsCRP o IL-6. La presente invención ha demostrado, entre otras cosas, por primera vez, que este efecto se correlaciona con la eficacia del tratamiento en el cáncer,

tal como el cáncer de pulmón. Por lo tanto, el efecto de la presente invención en pacientes con cáncer se puede medir mediante un estado de inflamación reducido, que incluye, sin limitación, niveles reducidos de hsCRP o IL-6.

El término "cánceres que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial" o "cáncer que
5 tiene una base inflamatoria por lo menos parcial" también incluye cánceres que se benefician con el tratamiento de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo. Como la inflamación en general contribuye al crecimiento del tumor en una etapa temprana, la administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo (canakinumab o gevokizumab) podría detener el crecimiento del tumor de manera
10 efectiva en la etapa temprana, o retrasar la progresión del tumor de manera efectiva en la etapa temprana, a pesar de que el estado de inflamación, tal como la expresión o la sobreexpresión de IL-1 β , o el nivel elevado de CRP o hsCRP, IL-6 o TNF α , aún no es aparente o medible. Sin embargo, los pacientes que tienen cánceres en estadio temprano aún pueden beneficiarse del tratamiento del anticuerpo de unión a IL-1 β o de un fragmento funcional, lo que puede
15 manifestarse en ensayos clínicos. El beneficio clínico se puede medir mediante, sin limitación, la sobrevida libre de enfermedad (DFS, conforme a sus siglas en inglés), la sobrevida libre de progresión (PFS, conforme a sus siglas en inglés), la tasa de respuesta general (ORR, conforme a sus siglas en inglés), la tasa de control de la enfermedad (DCR, conforme a sus siglas en inglés), la duración de la respuesta (DOR, conforme a sus siglas en inglés) y
20 sobrevida general (OS, conforme a sus siglas en inglés), preferentemente en un entorno de ensayo clínico, contra el grupo de placebo o contra los efectos logrados por los fármacos del estándar de atención.

Las técnicas disponibles conocidas por el experto en la técnica permiten la detección y cuantificación de IL-1 β en tejido, así como en suero/plasma, particularmente, cuando la IL-1 β
25 se expresa en un nivel superior al normal. Por ejemplo, al usar el equipo de ELISA de IL-1 β de alta sensibilidad de R&D Systems, IL-1 β no se puede detectar en la mayoría de las muestras de suero de donantes sanos, como se muestra en la siguiente Tabla.

VALORES DE MUESTRA

Suero/Plasma. Las muestras de voluntarios aparentemente sanos se evaluaron para
30 establecer la presencia de IL-1 β humana en este ensayo. No había antecedentes médicos disponibles para los donantes usados en este estudio.

Tipo de muestra	Media de detectable (pg/ml)	% Detectable	Rango (pg/ml)
Suero (n = 50)	0,357	10	ND–0,606
EDTA plasma (n = 50)	0,292	12	ND–0,580
Heparina plasma (n = 50)	0,448	14	ND–1,08

ND = No detectable.

- Por lo tanto, en una persona sana, el nivel de IL–1 β es apenas detectable o justo por encima del límite de detección de acuerdo con esta prueba con el ensayo de ELISA de IL–1 β de alta sensibilidad R&D. Se espera que un paciente con cáncer con una base inflamatoria por lo
- 5 menos parcial en general tenga un nivel de IL–1 β más alto que el normal, y pueda detectarse con el mismo equipo. Tomando el nivel de expresión de IL–1 β en una persona sana como el nivel normal (nivel de referencia), el término "nivel de IL–1 β más alto que el normal" significa un nivel de IL–1 β que es más alto que el nivel de referencia. Normalmente, por lo menos
- 10 alrededor de 2 veces, por lo menos alrededor de 5 veces, por lo menos alrededor de 10 veces, por lo menos alrededor de 15 veces, por lo menos alrededor de 20 veces el nivel de referencia se considera un nivel más alto que el normal. El bloqueo de la vía de IL–1 β normalmente desencadena el mecanismo compensatorio, que conduce a una mayor producción de IL–1 β . Por lo tanto, el término "nivel de IL–1 β más alto que el normal" también significa e incluye el
- 15 nivel de IL–1 β ya sea después, o más preferentemente, antes de la administración de un anticuerpo de unión a IL–1 β o un fragmento de dicho anticuerpo. El tratamiento del cáncer con agentes distintos de los inhibidores de IL–1 β , tales como algunos agentes quimioterapéuticos, puede dar lugar a la producción de IL–1 β en el microentorno tumoral. Por lo tanto, el término "nivel de IL–1 β más alto que el normal" también se refiere al nivel de IL–1 β antes o después de la administración de dicho agente.
- 20 Cuando se usa tinción, tal como inmunotinción, para detectar la expresión de IL–1 β en una preparación de tejido, el término "nivel de IL–1 β más alto que el normal" significa que la señal de tinción generada por la proteína IL–1 β específica o la molécula de detección de ARN de IL–1 β es notablemente más fuerte que la señal de tinción del tejido circundante que no expresa IL–1 β .
- 25 Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, o la mejora de uno o más síntomas, adecuadamente, uno o más

síntomas discernibles, del trastorno, resultante de la administración de una o más terapias. En formas de realización específicas, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la mejora de por lo menos un parámetro físico medible de un trastorno proliferativo, tal como el crecimiento de un tumor, no necesariamente discernible por el paciente. En otras formas de realización, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la inhibición de la progresión de un trastorno proliferativo, o bien físicamente, por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, mediante la estabilización de un parámetro físico, o de ambas formas. En otras formas de realización, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la reducción o estabilización del tamaño del tumor o recuento de células cancerosas. En cuanto a los tipos de cáncer como se discute aquí, tomando el cáncer de pulmón como ejemplo, el término tratamiento se refiere por lo menos a uno de los siguientes: aliviar uno o más síntomas del cáncer de pulmón, retrasar la progresión del cáncer de pulmón, reducir el tamaño del tumor en pacientes con cáncer de pulmón, inhibir el crecimiento tumoral del cáncer de pulmón, prolongar la sobrevida general, prolongar la sobrevida libre de progresión, prevenir o retrasar la metástasis tumoral del cáncer de pulmón, reducir (tal como erradicar) la metástasis tumoral del cáncer de pulmón preexistente, reducir la incidencia o la carga de metástasis tumoral de cáncer de pulmón preexistente, o prevenir la recurrencia del cáncer de pulmón.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab), para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón, en donde la tasa de incidencia del cáncer de pulmón se reduce en por lo menos 30%, por lo menos 40% o por lo menos 50%, en comparación con pacientes que no reciben dicho tratamiento.

El cáncer de pulmón incluye cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)/carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). El NSCLC es cualquier tipo de cáncer de pulmón epitelial distinto del carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC), y puede subclasificarse como tipos histológicos escamosos (~30%) o no escamosos (~70%; incluye adenocarcinoma e histología de células grandes). El término "NSCLC" incluye, sin limitación, adenocarcinoma del pulmón (en el presente documento denominado "adenocarcinoma"), carcinoma de células grandes poco diferenciadas, carcinoma de pulmón de células escamosas (epidermoide), carcinoma adenoescamoso y carcinoma sarcomatoide y carcinoma bronquioalveolar. El cáncer de pulmón también incluye metástasis

en el pulmón y el cáncer de pulmón de células pequeñas. En una forma de realización de la invención, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas. En otra forma de realización, el cáncer de pulmón es NSCLC. En una forma de realización, el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón. En otra forma de realización, el cáncer de pulmón es un carcinoma de células grandes poco diferenciadas en el pulmón. En otra forma de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no escamoso. En otra forma de realización de la invención, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón de células escamosas (epidermoide). En otra forma de realización más, el cáncer de pulmón se selecciona del grupo que consiste en carcinoma adenoescamoso o carcinoma sarcomatoide o metástasis al pulmón.

- 5 El NSCLC se clasifica según las pautas establecidas, por ejemplo, el Manual de Estadificación del Cáncer AJCC. 8va. ed. Nueva York: Springer; 2017, resumido por Goldstraw P. et al. "El proyecto de estadificación del cáncer de pulmón IASLC: propuestas para la revisión de las agrupaciones de estadios TNM en la próxima (octava) edición de la clasificación TNM para el cáncer de pulmón". *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11 (1): 39–51). El estadio I se
- 15 caracteriza por un tumor localizado, que no se ha diseminado a ningún ganglio linfático. El estadio II se caracteriza por un tumor localizado, que se ha diseminado a un ganglio linfático contenido dentro de la parte circundante del pulmón. En general, los estadios I o II son considerados un estadio temprano, ya que muestran un tamaño y una ubicación susceptibles de extracción quirúrgica.
- 20 El estadio III se caracteriza por un tumor localizado, que se ha diseminado a un ganglio linfático regional no contenido dentro del pulmón, por ejemplo, un ganglio linfático mediastínico. El estadio III se divide en dos subestadios: el estadio IIIA, en el cual la metástasis de los ganglios linfáticos está en el mismo lado del pulmón que el tumor primario, y el estadio IIIB, en el que el
- 25 cáncer se ha diseminado al pulmón opuesto, a un ganglio linfático encima de la clavícula, al líquido que rodea los pulmones, o en el cual el cáncer crece y se convierte en una estructura vital del tórax. El estadio IV se caracteriza por la propagación del cáncer a diferentes secciones (lóbulos) del pulmón, o a sitios distantes dentro del organismo, por ejemplo, al cerebro, los huesos, el hígado y/o las glándulas suprarrenales.

- En una forma de realización preferida, el paciente tiene un estadio temprano de cáncer de
- 30 pulmón, especialmente NSCLC. En una forma de realización preferida, el paciente ha sido diagnosticado con cáncer de pulmón después de un cribado de cáncer de pulmón sobre la base de imágenes. En otra forma de realización, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón

avanzado, metastásico, recidivante y/o refractario. En una forma de realización, el paciente tiene NSCLC en estadio IA. En una forma de realización, el paciente tiene NSCLC en estadio IB. En una forma de realización, el paciente tiene NSCLC en estadio IIA. En una forma de realización, el paciente tiene NSCLC en estadio IIB. En una forma de realización, el paciente tiene NSCLC en estadio IIIA. En una forma de realización, el paciente tiene NSCLC en estadio IIIB. En una forma de realización adicional, el paciente tiene NSCLC en estadio IV.

En una forma de realización, el paciente es fumador, incluido el fumador actual y el exfumador. Los datos del ensayo CANTOS son consistentes con la concepción general de que existe una mayor incidencia de cáncer de pulmón entre los fumadores que entre los no fumadores. Si bien tanto el fumador actual como el exfumador tienen una relación de riesgo reducida en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo, la estratificación por tabaquismo indicó mayores beneficios relativos de canakinumab en el cáncer de pulmón entre los fumadores actuales en comparación con los exfumadores (HR 0,50, P = 0,005 para los fumadores actuales; HR 0,61, P = 0,006 para los exfumadores). En el ensayo CANTOS, específicamente el fumador actual se definió como alguien que fumaba en los últimos 30 días del momento del cribado. La definición de exfumador es alguien que fumaba en el pasado, pero no dentro de los últimos 30 días del momento del cribado.

Por consiguiente, en una forma de realización, el sujeto es un fumador. En otra forma de realización, el sujeto es un exfumador. En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo (p. ej., canakinumab o gevokizumab) para el uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón, donde la tasa de incidencia de cáncer de pulmón se reduce en por lo menos 30%, por lo menos 40% o por lo menos 50% para fumadores en comparación con los fumadores que no reciben dicho tratamiento.

En una forma de realización, el sujeto es un paciente masculino con cáncer de pulmón. En una forma de realización, dicho paciente masculino es un fumador actual o exfumador.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab o un fragmento funcional de este, gevokizumab o un fragmento funcional de este, en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, en un paciente que tiene un nivel de proteína C reactiva (hsCRP) más alto que el normal. En otra forma de realización, este

paciente es fumador. En otra forma de realización, el paciente es un fumador actual. Típicamente, los tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial que posiblemente tienen pacientes que exhiben niveles de hsCRP más altos que el normal incluyen, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal (CRC), melanoma, cáncer gástrico (incluido cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC),

5 cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de hígado tal como el carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer neuroendocrino, mieloma múltiple, leucemia mieloblástica aguda (AML) y cáncer del tracto biliar.

10 Se ha informado particularmente un nivel de proteína C reactiva (hsCRP) más alto que el normal, en, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer pancreático.

15 Como se usa en el presente documento, "proteína C–reactiva" y "CRP" se refieren a proteína C–reactiva en suero o plasma, que se usa típicamente como un indicador de la respuesta de fase aguda a la inflamación. No obstante, el nivel de CRP puede elevarse en enfermedades crónicas como el cáncer. El nivel de CRP en suero o plasma puede suministrarse en cualquier concentración, por ejemplo, mg/dl, mg/L, nmol/L. Los niveles de CRP pueden medirse

20 mediante una diversidad de métodos bien conocidos, por ejemplo, inmunodifusión radial, electroinmunoensayo, inmunturbidimetría (por ejemplo, inmunoensayo turbidimétrico mejorado con partículas (por ejemplo, látex)), ELISA, métodos turbidimétricos, inmunoensayo de polarización de fluorescencia y nefelometría de láser. La prueba de CR P puede emplear una prueba de CRP estándar o una prueba de CRP de alta sensibilidad (hsCRP) (es decir, una

25 prueba de alta sensibilidad que es capaz de medir niveles más bajos de CRP en una muestra, por ejemplo, usando inmunoensayo o nefelometría de láser). Los equipos para detectar niveles de CRP se pueden adquirir de diversas compañías, por ejemplo, Calbiotech, Inc., Cayman Chemical, Roche Diagnostics Corporation, Abazyme, DADE Behring, Abnova Corporation, Anlara Corporation, Bio–Quant Inc., Siemens Healthcare Diagnostics, Abbott Laboratories, etc.

30 Como se usa en este documento, el término "hsCRP" se refiere al nivel de CRP en la sangre (suero o plasma), medido por pruebas de CRP de alta sensibilidad. Por ejemplo, el ensayo de alta sensibilidad de la proteína C–reactiva Tina–quant (látex) (Roche Diagnostics Corporation)

se puede usar para cuantificar el nivel de hsCRP de un sujeto. Dicho inmunoensayo turbidimétrico mejorado con látex se puede analizar en la plataforma Cobas® (Roche Diagnostics Corporation) o en el analizador Roche/Hitachi (por ejemplo, Modular P). En el ensayo CANTOS, el nivel de hsCRP se midió mediante el ensayo de alta sensibilidad de la proteína C-reactiva Tina-quant (látex) (Roche Diagnostics Corporation) en el analizador Roche/Hitachi Modular P, que puede usarse típicamente y preferentemente como método para medir el nivel de hsCRP. Alternativamente, el nivel de hsCRP se puede medir por otro método, por ejemplo, por otro equipo de diagnóstico complementario aprobado, cuyo valor se puede calibrar contra el valor medido por el método Tina-quant.

- 5 Cada laboratorio local emplea un valor de corte para CRP anormal (alto) o hsCRP sobre la base de la norma de ese laboratorio para calcular la CRP máxima normal, es decir, según el estándar de referencia de ese laboratorio. Un médico generalmente ordena una prueba de CRP de un laboratorio local, y el laboratorio local determina el valor de CRP o hsCRP e informa la CRP normal o anormal (baja o alta) utilizando la norma que emplea dicho laboratorio particular para calcular la CRP normal, es decir, según su estándar de referencia. Por lo tanto, el laboratorio local donde se realiza la prueba puede determinar si un paciente tiene un nivel de proteína C reactiva (hsCRP) superior al normal.

La presente invención ha demostrado por primera vez en un entorno clínico con el rango de dosificación evaluado, que canakinumab es eficaz en la reducción del riesgo de cáncer pulmonar total y cáncer pulmonar mortal. El efecto es más pronunciado en la cohorte asignada a la dosis más alta de canakinumab (300 mg dos veces durante un período de dos semanas, y luego, cada 3 meses).

Además, la presente invención ha demostrado por primera vez en un entorno clínico que un anticuerpo de IL-1 β , canakinumab, es eficaz para reducir el nivel de hsCRP, y la reducción de hsCRP está relacionada con los efectos en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón. Por lo tanto, es posible que un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento del dicho anticuerpo, tal como canakinumab o gevokizumab, sea efectivo para tratar y/o prevenir otro cáncer que tenga una base por lo menos parcialmente inflamatoria en un paciente, especialmente cuando dicho paciente tiene un nivel superior al normal de hsCRP. Al igual que canakinumab, gevokizumab se une específicamente a IL-1 β . A diferencia del canakinumab que inhibe directamente la unión de IL-1 β a su receptor, gevokizumab es un inhibidor alostérico. No inhibe la unión de IL-1 β a su receptor, pero evita que el receptor sea activado

por IL-1 β . Al igual que el canakinumab, el gevokizumab se evaluó en algunas indicaciones sobre la base de la inflamación, y se ha demostrado que reduce la inflamación de manera efectiva como se indica, por ejemplo, mediante la reducción del nivel de hsCRP en esos pacientes. Además, a partir del valor IC50 disponible, el gevokizumab parece ser un inhibidor de IL-1 β más potente que el canakinumab.

Adicionalmente, la presente invención proporciona rangos de dosificación efectivos, dentro de los cuales el nivel de HsCRP puede reducirse a cierto umbral, por debajo del cual más pacientes con cáncer que tiene una base por lo menos parcialmente inflamatoria pueden responder, o por debajo del cual el mismo paciente puede beneficiarse más del gran efecto terapéutico del fármaco de la invención, con efectos secundarios insignificantes o tolerables.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluidos, entre otros, el cáncer de pulmón, en un paciente que tiene un nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, igual o superior a 3 mg/L, igual o superior a 4 mg/L, igual o superior a 5 mg/L, igual o superior a 6 mg/L, igual o superior a 7 mg/L, igual o superior a 8 mg/L, igual o superior a 9 mg/L, igual o superior a 10 mg/L, igual o superior a 12 mg/L, igual o superior a 15 mg/L, igual o superior a 20 mg/L o igual o superior a 25 mg/L, preferentemente antes de la primera administración de dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o fragmento funcional de dicho anticuerpo.

Preferentemente dicho paciente tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 4 mg/L. Preferentemente dicho paciente tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 6 mg/L. Preferentemente dicho paciente tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 10 mg/L. Preferentemente dicho paciente tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 20 mg/L. En otra forma de realización, este paciente es fumador. En otra forma de realización, este paciente es un fumador actual.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del mismo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, en un paciente que tiene un nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, superior a 6 mg/L, igual o superior a 10 mg/L o igual o superior a 20 mg/L, preferentemente antes de la primera administración de FÁRMACO

de la invención. En una forma de realización preferida, el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial se selecciona de un listado que consiste en cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, hepatocelular carcinoma (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer de páncreas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento de CRC en un paciente que tiene un nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/l, superior a 6 mg/l, igual o superior a 10 mg/l o igual o superior a 20 mg/l, preferentemente antes de la primera administración de FÁRMACO de la invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento de RCC en un paciente que tiene un nivel de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, superior a 6 mg/L, igual o superior a 10 mg/L o igual o superior a 20 mg/L, preferentemente antes de la primera administración de FÁRMACO de la invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento de cáncer de páncreas en un paciente que tiene un nivel de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, superior a 6 mg/L, igual o superior a 10 mg/L o igual o superior a 20 mg/L, preferentemente antes de la primera administración de FÁRMACO de la invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento de melanoma en un paciente que tiene un nivel de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, superior a 6 mg/L, igual o superior a 10 mg/L o igual o superior a 20 mg/L, preferentemente antes de la primera administración de FÁRMACO de la invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento de HCC en un paciente que tiene un nivel de proteína C-

reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, superior a 6 mg/L, igual o superior a 10 mg/L o igual o superior a 20 mg/L, preferentemente antes de la primera administración de FÁRMACO de la invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, para el tratamiento de cáncer gástrico (que incluye cáncer esofágico), en un paciente que tiene un nivel de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, superior a 6 mg/L, igual o superior a 10 mg/L o igual o superior a 20 mg/L, preferentemente antes de la primera administración de FÁRMACO de la invención.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab, en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón en un paciente, donde dicho paciente tiene aterosclerosis.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de canakinumab en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón en un paciente, donde dicho paciente ha sufrido un evento CV calificado.

Como se usa en este documento, el término "evento CV calificado" se selecciona del grupo que comprende infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, angina inestable, revascularización, trombosis de la endoprótesis (*stent*), síndrome coronario agudo o cualquier otro evento CV (excluyendo la muerte cardiovascular) que precede al inicio de la terapia de anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional.

En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de canakinumab en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón en un paciente, donde dicho paciente ha sufrido un infarto de miocardio previo. En una forma de realización adicional, dicho paciente es un paciente estable posinfarto de miocardio.

Como se usa en el presente documento, los inhibidores de IL-1 β incluyen, entre otros, canakinumab o un fragmento funcional de este, gevokizumab o un fragmento funcional de este, Anakinra, diacereína, Rilonacept, Aficuerpo IL-1 (SOBI 006, Z-FC (Swedish Orphan Biovitrum/Affibody)) y Lutikizumab (ABT-981) (Abbott), CDP-484 (Celltech), LY-2189102 (Lilly).

En una forma de realización de cualquier uso o método de la invención, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab. Canakinumab (ACZ885) es un anticuerpo monoclonal

completamente humano de alta afinidad de la IgG1/k contra interleuquina-1 β , desarrollado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dirigidas por IL-1 β . Está diseñado para unirse a la IL-1 β humana y, por lo tanto, bloquea la interacción de esta citoquina con sus receptores. Canakinumab se describe en el documento WO02/16436, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En otras formas de realización de cualquier uso o método de la invención, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es gevokizumab. El gevokizumab (XOMA-052) es un anticuerpo monoclonal humanizado de alta afinidad del isotipo IgG2 contra la interleuquina-1 β , desarrollado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dirigidas por IL-1 β . Gevokizumab modula la unión de IL-1 β a su receptor de señalización. Gevokizumab se describe en el documento WO2007/002261, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En una forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es LY-2189102, que es un anticuerpo monoclonal humanizado de interleuquina-1 beta (IL-1 β).

En una forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional es CDP-484 (Celltech), que es un fragmento de anticuerpo que bloquea la IL-1 β .

En una forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional es Aficuerpo IL-1 (SOBI 006, Z-FC (Swedish Orphan Biovitrum/Affibody)).

La presente invención ha demostrado por primera vez en un entorno clínico que un anticuerpo de IL-1 β , canakinumab, es eficaz para reducir el nivel de hsCRP, y la reducción de hsCRP está relacionada con los efectos en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón. Si un inhibidor de IL-1 β , tal como un anticuerpo de IL-1 β o su fragmento funcional, se administra en un rango de dosis que puede reducir efectivamente el nivel de hsCRP en un paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, posiblemente se puede lograr el efecto del tratamiento de dicho cáncer. El rango de dosis de un inhibidor particular de IL-1 β , preferentemente un anticuerpo IL-1 β o su fragmento funcional, que puede reducir efectivamente el nivel de hsCRP es conocido, o puede evaluarse en un entorno clínico.

Por lo tanto, en una forma de realización, la presente invención comprende la administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o uno de sus fragmentos funcionales a un paciente con un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, en el rango de alrededor de 30 mg a alrededor de 750 mg por tratamiento, preferentemente en el rango de alrededor de 60 mg a alrededor de 400 mg por tratamiento, alternativamente 100 mg-600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente 150

mg–600 mg, 150 mg a 450 mg, 150 mg a 300 mg, preferentemente 150 mg a 300 mg por tratamiento; alternatively alrededor de 90 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de 90 mg a alrededor de 200 mg por tratamiento, alternatively por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg, por lo menos 300 mg, por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg por tratamiento. En una forma de realización el paciente con un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe cada tratamiento cada 2 semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas (mensualmente), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses). El término "por tratamiento", como se usa en esta solicitud y particularmente en este contexto, debe entenderse como la cantidad total de fármaco recibida por visita al hospital, o por autoadministración, o por administración asistida por el cuidador tratante. Normalmente y preferentemente, la cantidad total de fármaco recibida por tratamiento se administra a un paciente dentro de un día, preferentemente dentro de medio día, preferentemente dentro de 4 horas, preferentemente dentro de 2 horas. Típicamente, los tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial incluyen, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer de páncreas.

En una forma de realización preferida, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, recibe una dosis de alrededor de 90 mg a alrededor de 450 mg del anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe FÁRMACO de la invención mensualmente. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe FÁRMACO de la invención cada tres semanas. En una forma de realización, el paciente con cáncer de pulmón recibe FÁRMACO de la invención mensualmente. En una forma de realización, el paciente con cáncer de pulmón recibe FÁRMACO de la invención cada tres semanas. En una forma de realización, el rango de FÁRMACO de la invención es por lo menos 150 mg o por lo menos 200 mg. En una forma de realización, el rango de FÁRMACO de la invención es de 180 mg a 450 mg.

En una forma de realización, dicho cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial es cáncer de mama. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal. En una

forma de realización, dicho cáncer es cáncer gástrico. En una forma de realización, dicho cáncer es RCC. En una forma de realización, dicho cáncer es melanoma. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer pancreático.

En la práctica, algunas veces el intervalo de tiempo puede no mantenerse estrictamente debido a la limitación de la disponibilidad del médico, el paciente o el fármaco/la instalación. Así, el intervalo de tiempo puede variar ligeramente, normalmente entre ± 5 días, ± 4 días, ± 3 días, ± 2 días o preferentemente ± 1 día.

En una forma de realización, la presente invención comprende administrar el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo a un paciente con un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, en una dosis total de 100 mg a alrededor de 750 mg, alternativamente 100 mg–600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente en una dosis total de 150 mg–600 mg, 150 mg a 450 mg, 150 mg a 300 mg, alternativamente en una dosis total de por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg, a por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg, durante un período de 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas, preferentemente 4 semanas. En una forma de realización, la dosis total de FÁRMACO de la invención es de 180 mg a 450 mg.

En una forma de realización, la dosis total de FÁRMACO de la invención se administra múltiples veces, preferentemente 2, 3 o 4 veces durante el período definido anteriormente. En una forma de realización, el FÁRMACO de la invención se administra una vez durante el período definido anteriormente.

Algunas veces es deseable reducir rápidamente la inflamación de pacientes diagnosticados con cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene una base por lo menos parcialmente inflamatoria, que incluye, entre otros, cáncer de pulmón. La autoinducción de IL-1 β se ha demostrado en sangre mononuclear humana, endotelio vascular humano y células de músculo liso vascular *in vitro* y en conejos *in vivo*, donde se ha demostrado que IL-1 induce su propia expresión génica y nivel de IL-1 β circulante (Dinarello et al., 1987, Warner et al., 1987a, y Warner et al., 1987b). Este período de inducción de más de 2 semanas mediante la administración de una primera dosis seguida de una segunda dosis, dos semanas después de la administración de la primera dosis, es para asegurar que la autoinducción de la vía de IL-1 β es inhibida adecuadamente al inicio del tratamiento. La supresión completa de la expresión génica relacionada con IL-1 β lograda con esta administración temprana de altas dosis, junto con el efecto continuo del

tratamiento con canakinumab que se ha demostrado que dura todo el período de dosificación trimestral utilizado en CANTOS, es minimizar el potencial de rebote de IL-1 β . Además, los datos en el contexto de la inflamación aguda sugieren que las dosis iniciales más altas de canakinumab que pueden lograrse mediante la inducción son seguras y brindan la oportunidad de mejorar las cuestiones con respecto a la potencial autoinducción de IL-1 β y lograr una mayor supresión temprana de la expresión génica relacionada con IL-1 β .

Por lo tanto, en una forma de realización, la presente invención, aunque mantiene los programas de dosificación descritos anteriormente, especialmente prevé que la segunda administración de FÁRMACO de la invención sea separada como máximo dos semanas, preferentemente dos semanas de la primera administración. Luego, la tercera administración y la siguiente seguirán el cronograma de cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas (mensualmente), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses).

En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab, donde se administra canakinumab a un paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, en el rango de alrededor de 100 mg a alrededor de 750 mg por tratamiento, alternativamente 100 mg–600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente 150 mg–600 mg, 150 mg a 450 mg, 150 mg a 300 mg por tratamiento, alternativamente aproximadamente 200 mg a 400 mg, 200 mg a 300 mg, alternativamente por lo menos 150 mg, por lo menos 200 mg, por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe cada tratamiento cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas (mensualmente), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses). Típicamente, el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial incluye, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer de páncreas. En una forma de realización, el paciente con cáncer de pulmón recibe canakinumab mensualmente o cada tres semanas. En una forma de realización, el rango de dosis preferido de canakinumab es de 200 mg a 450 mg, más preferido de 300 mg a 450 mg, más preferido de 350 mg a 450 mg por tratamiento. En una forma de realización, el rango de dosis preferido de canakinumab para

pacientes con cáncer de pulmón es de 200 mg a 450 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización, la dosis preferida de canakinumab para pacientes con cáncer de pulmón es de 200 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, la dosis preferida de canakinumab para pacientes con cáncer de pulmón es de 200 mg mensualmente. En una

5 forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe canakinumab mensualmente o cada tres semanas. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe canakinumab en el rango de dosis de 200 mg a 450 mg mensuales o cada tres semanas. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria

10 parcial recibe canakinumab en una dosis de 200 mg mensualmente o cada tres semanas. Cuando surgen cuestiones de seguridad, la dosis se puede valorar descendentemente, preferentemente aumentando el intervalo de dosificación, preferentemente duplicando el intervalo de dosificación. Por ejemplo, el régimen de 200 mg mensualmente o cada 3 semanas se puede cambiar a cada dos meses o cada 6 semanas, respectivamente. En una forma de

15 realización alternativa, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe canakinumab a una dosis de 200 mg cada dos meses o cada 6 semanas en la fase de valoración descendente, o en la fase de mantenimiento, independientemente de cualquier problema de seguridad, o durante toda la fase de tratamiento.

Adecuadamente, la dosis y la dosificación anteriores se aplican al uso de un fragmento

20 funcional de canakinumab de acuerdo con la presente invención.

En una forma de realización, la presente invención comprende administrar canakinumab a un paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido cáncer de pulmón, en una dosis total de 100 mg a alrededor de 750 mg, alternativamente 100 mg–600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente 150 mg–600 mg, 150 mg a 450 mg,

25 150 mg a 300 mg, preferentemente 150 mg a 300 mg, preferentemente 300 mg a 450 mg; alternativamente, por lo menos 150 mg, por lo menos 200 mg, por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg, preferentemente por lo menos 300 mg, durante un período de 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas, preferentemente 4 semanas. En una forma de realización, canakinumab se administra varias veces, preferentemente 2, 3 o 4

30 veces durante el período definido anteriormente. En una forma de realización, canakinumab se administra una vez durante el período definido anteriormente. En una forma de realización, la dosis total preferida de canakinumab es de 200 mg a 450 mg, más preferentemente de 300

mg a 450 mg, más preferentemente de 350 mg a 450 mg.

En una forma de realización, la presente invención, aunque mantiene los programas de dosificación descritos anteriormente, especialmente prevé que la segunda administración de canakinumab sea con una separación de como máximo dos semanas, preferentemente, dos
5 semanas, de la primera administración.

En una forma de realización, la presente invención comprende administrar canakinumab en una dosis de 150 mg cada 2 semanas, cada 3 semanas o mensualmente.

En una forma de realización, la presente invención comprende administrar canakinumab en una dosis de 300 mg cada 2 semanas, cada 3 semanas, mensualmente, cada 6 semanas,
10 bimestralmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses).

En una forma de realización, la presente invención comprende administrar canakinumab en una dosis de 300 mg una vez por mes (mensualmente). En una forma de realización adicional, la presente invención, aunque mantiene los programas de dosificación descritos anteriormente, especialmente prevé que la segunda administración de canakinumab a 300 mg
15 sea como máximo separada dos semanas, preferentemente, dos semanas de la primera administración.

En una forma de realización de la invención, se administra canakinumab a un paciente que lo necesita a 300 mg dos veces durante un período de dos semanas, y luego cada 3 meses.

En una forma de realización, dicho cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial
20 es cáncer de mama. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorectal. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer gástrico. En una forma de realización, dicho cáncer es carcinoma renal. En una forma de realización, dicho cáncer es melanoma.

En una forma de realización, la presente invención comprende administrar gevokizumab a un paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido cáncer de
25 pulmón, en el rango de alrededor de 30 mg a alrededor de 450 mg por tratamiento, alternativamente 90 mg–450 mg, 90 mg a 360 mg, 90 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg por tratamiento; alternativamente 120 mg–450 mg, 120 mg a 360 mg, 120 mg a 270 mg, 120 mg a 180 mg por tratamiento, alternativamente 150 mg–450 mg, 150 mg a 360 mg, 150 mg a 270 mg, 150 mg a 180 mg por tratamiento, alternativamente 180 mg–450 mg, 180 mg a 360 mg,
30 180 mg a 270 mg por tratamiento; alternativamente, alrededor de 60 mg a alrededor de 360 mg, alrededor de 60 mg a 180 mg por tratamiento; alternativamente, por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg, por lo menos 240 mg, por lo menos 270 mg por tratamiento. En una forma

de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe tratamiento cada 2 semanas, cada 3 semanas, mensualmente (cada 4 semanas), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses) En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene

5 una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe por lo menos uno, preferentemente un tratamiento por mes. Típicamente, los tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial incluyen, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer

10 de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer de páncreas. En una forma de realización, el rango preferido de gevokizumab es de 150 mg a 270 mg. En una forma de realización, el rango preferido de gevokizumab es de 60 mg a 180 mg, más preferido de 60 mg a 90 mg. En una forma de realización, el rango preferido de gevokizumab es de 90 mg a 270 mg, más preferentemente de 90 mg a 180 mg. En una forma de realización, el programa

15 preferido es cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab de 60 mg a 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab de 60 mg a 90 mg mensualmente. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor de 270 mg, 120 mg a 270 mg,

20 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor de 270 mg, 120 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg mensualmente.

En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo

25 menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 120 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab en alrededor de 120 mg mensuales. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab en alrededor de 90 mg mensuales. En una forma de realización,

30 el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 180 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab en alrededor de 180 mg mensuales. En una forma de realización,

el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 200 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab en alrededor de 200 mg mensuales.

Cuando surgen cuestiones de seguridad, la dosis se puede valorar en forma descendente, preferentemente aumentando el intervalo de dosificación, preferentemente duplicando el intervalo de dosificación. Por ejemplo, el régimen de 120 mg mensualmente o cada 3 semanas se puede cambiar a cada dos meses o cada 6 semanas, respectivamente. En una forma de realización alternativa, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en una dosis de 120 mg cada dos meses o cada 6 semanas en la fase de valoración descendente o en la fase de mantenimiento, independientemente de cualquier cuestión de seguridad, o durante toda la fase de tratamiento.

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se administra por vía intravenosa. En una forma de realización, gevokizumab se administra por vía subcutánea.

En una forma de realización, gevokizumab se administra en 20–120 mg, preferentemente 30–60 mg, 30–90 mg, 60–90 mg, preferentemente, administrados por vía intravenosa, preferentemente cada 3 semanas. En una forma de realización, gevokizumab se administra en 20–120 mg, preferentemente 30–60 mg, 30–90 mg, 60–90 mg, preferentemente administrados por vía intravenosa, preferentemente cada 4 semanas. En una forma de realización, gevokizumab se administra en 30–180 mg, preferentemente 30–60 mg, 30–90 mg o 60–90 mg, 90–120 mg, preferentemente administrados por vía subcutánea, preferentemente cada 3 semanas. En una forma de realización, gevokizumab se administra en 30–180 mg, preferentemente 30–60 mg, 30–90 mg o 60–90 mg, 90–120 mg, 120 mg–180 mg, preferentemente administrados por vía subcutánea, preferentemente cada 4 semanas. Los regímenes de dosificación descritos en este documento son aplicables en todas y cada una de las formas de realización relacionadas con gevokizumab descritas en esta solicitud, que incluyen, sin limitación, monoterapia o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, diferentes indicaciones de cáncer, tales como cáncer de pulmón, RCC, CRC, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, utilizados en un entorno complementario o en el tratamiento de primera línea, segunda línea o tercera línea.

Adecuadamente, la dosis y la dosificación anteriores se aplican al uso de un fragmento funcional de gevokizumab de acuerdo con la presente invención.

- En una forma de realización, la presente invención comprende administrar gevokizumab a un paciente con cáncer de pulmón en una dosis total de 90 mg–450 mg, 90 mg a 360 mg, 90 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, alternativamente 120 mg–450 mg, 120 mg a 360 mg, 120 mg a 270 mg, 120 mg a 180 mg, alternativamente 150 mg–450 mg, 150 mg a 360 mg, 150 mg a 270 mg, 150 mg a 180 mg, alternativamente 180 mg–450 mg, 180 mg a 360 mg, 180 mg a 270 mg, alternativamente por lo menos 90 mg, por lo menos 120 mg, por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg durante un período de 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas, preferentemente 4 semanas. En una forma de realización, gevokizumab se administra múltiples veces, preferentemente 2, 3 o 4 veces durante el período definido anteriormente. En una forma de realización, gevokizumab se administra una vez durante el período definido anteriormente. En una forma de realización, la dosis total preferida de gevokizumab es 180 mg a 360 mg. En una forma de realización, el paciente con cáncer de pulmón recibe gevokizumab en por lo menos un, preferentemente, un tratamiento por mes.
- En una forma de realización, la presente invención, aunque mantiene los programas de dosificación descritos anteriormente, especialmente prevé que la segunda administración de gevokizumab sea separada como máximo dos semanas, preferentemente, dos semanas, de la primera administración.
- En una forma de realización, la presente invención comprende administrar gevokizumab en una dosis de 60 mg cada 2 semanas, cada 3 semanas o mensualmente.
- En una forma de realización, la presente invención comprende administrar gevokizumab en una dosis de 90 mg cada 2 semanas, cada 3 semanas o mensualmente.
- En una forma de realización, la presente invención comprende administrar gevokizumab en una dosis de 180 mg cada 2 semanas, cada 3 semanas ($\pm$ 3 días), mensualmente, cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses).
- En una forma de realización, la presente invención comprende administrar gevokizumab en una dosis de 180 mg una vez por mes (mensualmente). En una forma de realización adicional, la presente invención, aunque mantiene los programas de dosificación descritos anteriormente, prevé que la segunda administración de gevokizumab en 180 mg sea separada como máximo dos semanas, preferentemente, dos semanas, de la primera administración.
- En una forma de realización, dicho cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial es cáncer de mama. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal. En una

forma de realización, dicho cáncer es cáncer gástrico. En una forma de realización, dicho cáncer es carcinoma renal. En una forma de realización, dicho cáncer es melanoma.

- En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab, para uso en el tratamiento y/o la prevención de cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, en donde el riesgo para el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, se reduce en por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50% a los 3 meses desde la primera administración, en comparación con el paciente que no recibe el tratamiento. En una forma de realización preferida, la dosis de la primera administración es de 300 mg. En una forma de realización preferida adicional, la dosis de la primera administración es de 300 mg seguida de una segunda dosis de 300 mg dentro de un período de dos semanas. Preferentemente, el resultado se logra con una dosis de 200 mg de canakinumab administrada cada 3 semanas. Preferentemente, el resultado se logra con una dosis de 200 mg de canakinumab administrada cada mes.
- En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo adecuadamente canakinumab, para el uso en el tratamiento y/o la prevención de cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, incluido el cáncer de pulmón, donde el riesgo de la mortalidad por cáncer de pulmón se reduce en por lo menos 30%, por lo menos 40% o por lo menos 50% en comparación con un paciente que no recibe el tratamiento. Preferentemente, los resultados se logran con una dosis de 200 mg de canakinumab administrado cada 3 semanas, o 300 mg de canakinumab administrada mensualmente, preferentemente durante por lo menos un año, preferentemente hasta 3 años. En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de este, adecuadamente canakinumab, para el uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón, donde la tasa de incidencia de adenocarcinoma o carcinoma de células grandes poco diferenciado se reduce en por lo menos 30%, por lo menos 40% o por lo menos 50% en comparación con el paciente que no recibe dicho tratamiento. Preferentemente, los resultados se logran con una dosis de 300 mg de canakinumab de administración mensual, o preferentemente con una dosis de 200 mg de canakinumab administrada cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente durante por lo menos un año, preferentemente hasta 3 años.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab, para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, donde el riesgo de mortalidad por cáncer total se reduce por lo menos en 30%, por lo menos 40%, o por lo menos 50% en comparación con un paciente que no recibe dicho tratamiento. Preferentemente, los resultados se logran con una dosis de 300 mg o 200 mg de canakinumab administrados mensualmente, o preferentemente con una dosis de 200 mg de canakinumab administrados cada 3 semanas, preferentemente por vía subcutánea, preferentemente durante por lo menos un año, preferentemente hasta 3 años.

- 10 En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, para el uso en el tratamiento del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, en donde el riesgo de dicha mortalidad por cáncer se reduce en por lo menos 30%, por lo menos 40% o por lo menos 50% en comparación con un paciente que no recibe el tratamiento. Preferentemente, los resultados se logran con una dosis de 200 mg de canakinumab administrada cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente durante por lo menos un año, preferentemente hasta 3 años. Preferentemente, los resultados se logran con una dosis de 120 mg de gevokizumab administrada cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente durante por lo menos un año, preferentemente hasta 3 años. Preferentemente, los resultados se logran con una dosis de 90 mg de gevokizumab administrada cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente durante por lo menos un año, preferentemente hasta 3 años.

- 25 En una forma de realización, la presente invención proporciona canakinumab para su uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón, donde los efectos eran dependientes de la dosis, con reducciones de riesgo relativo del 67% y 77% para el cáncer de pulmón total y el cáncer de pulmón mortal, respectivamente, entre los asignados al azar a la dosis más alta de canakinumab (300 mg dos veces durante un período de dos semanas y luego cada 3 meses).

- 30 En una forma de realización, la presente invención proporciona canakinumab para el uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón, donde se observan efectos beneficiosos de canakinumab sobre cánceres de pulmón incidentales, dentro de las semanas posteriores a la primera administración. En una forma de realización preferida, la dosis de la primera

administración es de 300 mg. En una forma de realización preferida adicional, la dosis de la primera administración es de 300 mg seguida de una segunda dosis de 300 mg en un período de dos semanas. En una forma de realización preferida adicional, se administra una dosis de 200 mg de canakinumab cada tres semanas o mensualmente.

- 5 En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para usar en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en un paciente, en donde la eficacia del tratamiento se correlaciona con la reducción de hsCRP en dicho paciente, en comparación con el tratamiento
- 10 previo. En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para el uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en un paciente, donde el nivel de CRP, más precisamente el nivel de hsCRP, de dicho paciente se ha reducido a menos de 15 mg/L,
- 15 menos de 10 mg/L, preferentemente menos de 6 mg/L, preferentemente menos de 4 mg/L, preferentemente menos de 3 mg/L, preferentemente por debajo de 2,3 mg/L, preferentemente por debajo de 2 mg/L, por debajo de 1,8 mg/L, alrededor de 6 meses, o preferentemente alrededor de 3 meses desde la primera administración de dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, en un dosis adecuada, preferentemente de acuerdo con
- 20 el régimen de dosificación de la presente invención. Típicamente, los tipos de cáncer que tienen por lo menos una base inflamatoria parcial incluyen, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer de páncreas.
- 25 En una forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab o su fragmento funcional. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de canakinumab es de 300 mg. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 300 mg mensuales. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 300 mg mensuales con una dosis
- 30 adicional con intervalos de 2 semanas desde la primera administración. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o

mensualmente. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente por vía subcutánea.

En una forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es gevokizumab o su fragmento funcional. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de gevokizumab es 180 mg. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas (mensualmente). En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra por vía intravenosa. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas (mensualmente) por vía intravenosa. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 120 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 180 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab en alrededor de 180 mg mensuales. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 200 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab en alrededor de 200 mg mensuales. Gevokizumab se administra por vía subcutánea o preferentemente por vía intravenosa.

Más preferentemente, el nivel de hsCRP de dicho paciente se ha reducido a menos de 10 mg/L, preferentemente a menos de 6 mg/L, preferentemente a menos de 4 mg/L, preferentemente a menos de 3 mg/L, preferentemente a menos de 2,3 mg/L, preferentemente a menos de 2 mg/L, por debajo de 1,8 mg/L, después de la primera administración del FÁRMACO de la invención de acuerdo con el régimen de dosificación de la presente invención. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de canakinumab es por lo menos 150 mg, preferentemente por lo menos 200 mg. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de gevokizumab es 90 mg. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de gevokizumab es 120 mg. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la

primera administración de gevokizumab es 180 mg. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de gevokizumab es de 200 mg.

En una forma de realización, dicho cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial es cáncer de mama. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer gástrico. En una forma de realización, dicho cáncer es carcinoma renal. En una forma de realización, dicho cáncer es melanoma.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab) para usar en el tratamiento de tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en un paciente, donde el nivel de hsCRP de dicho paciente se ha reducido en por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 30% o por lo menos 40% 6 meses, o preferentemente 3 meses desde la primera administración de dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, en una dosis adecuada, preferentemente de acuerdo con el régimen de dosificación de la presente invención, en comparación con el nivel de hsCRP justo antes de la primera administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, canakinumab o gevokizumab). Más preferentemente, el nivel de hsCRP de dicho paciente se ha reducido en por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 30% después de la primera administración del FÁRMACO de la invención de acuerdo con el régimen de dosificación de la presente invención.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo (p. ej., canakinumab o gevokizumab) para el uso en el tratamiento de cáncer, p. ej., tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en un paciente, donde el nivel de IL-6 de dicho paciente se ha reducido en por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 30% o por lo menos 40%, alrededor de 6 meses, o preferentemente alrededor de 3 meses desde la primera administración de dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab) en una dosis adecuada, preferentemente de acuerdo con el régimen de dosificación de la presente invención, en comparación con el nivel de IL-6 justo antes de la primera administración. El término "alrededor de" utilizado en el presente documento incluye una variación de ± 10 días a partir de los 3 meses, o una variación de ± 15 días, de los 6 meses. Los tipos de cáncer típicos que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial incluyen, sin limitación, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer

colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer pancreático. En una forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab o su fragmento funcional. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de canakinumab es de 300 mg. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 300 mg mensuales. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 300 mg mensuales con una dosis adicional a las 2 semanas desde la primera administración. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente por vía subcutánea. En otra forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es gevokizumab o un fragmento funcional de este. En una forma de realización preferida, la dosis adecuada de la primera administración de gevokizumab es 180 mg. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas (mensualmente). En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra por vía intravenosa. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas (mensualmente) por vía intravenosa. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas (mensualmente) por vía intravenosa.

La reducción del nivel de hsCRP y la reducción del nivel de IL-6 se pueden usar por separado o en combinación para indicar la eficacia del tratamiento, o como marcadores de pronóstico. En una forma de realización, dicho cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial es cáncer de mama. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorectal. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer gástrico. En una forma de realización, dicho cáncer es carcinoma renal. En una forma de realización, dicho cáncer es melanoma.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional de dicho anticuerpo, para el uso en el tratamiento y/o la prevención de

tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en un paciente con una proteína C–reactiva altamente sensible (hsCRP) de ≥ 2 mg/L, cuando el anticuerpo es canakinumab y el paciente experimenta una probabilidad reducida de muerte por cáncer durante por lo menos un período de cinco años. En otra forma de realización, el paciente tiene por lo menos 51% menos de posibilidades de muerte por cáncer durante por lo menos un período de cinco años.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo de unión a IL–1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, en la prevención del cáncer de pulmón en un paciente. El término "prevenir" o "prevención", como se usa en el presente documento, significa la prevención o el retraso de la aparición de cáncer de pulmón en un sujeto que de otro modo tiene un alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg. En una forma de realización preferida, canakinumab se administra en una dosis de 100 mg a 200 mg, preferentemente 200 mg, cada tres semanas, mensualmente, cada 6 semanas, cada dos meses o trimestralmente, preferentemente por vía subcutánea. En otra forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL–1 β es gevokizumab o su fragmento funcional. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 30 mg a 90 mg. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 30 mg a 90 mg cada tres semanas, mensualmente, cada 6 semanas, cada dos meses o trimestralmente. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 120 mg cada tres semanas, mensualmente, cada 6 semanas, cada dos meses o trimestralmente, preferentemente por vía intravenosa. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg cada tres semanas, mensualmente, cada 6 semanas, cada dos meses o trimestralmente, preferentemente por vía intravenosa. En una forma de realización preferida, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada tres semanas, mensualmente, cada 6 semanas, cada dos meses o trimestralmente, preferentemente por vía subcutánea.

Los factores de riesgo incluyen, sin limitación, la edad, la mutación genética, el tabaquismo, la exposición a largo plazo a riesgos inhalables, por ejemplo, debido a la profesión, etc.

En una forma de realización, dicho paciente tiene más de 60 años, más de 62 años o más de 65 años o más de 70 años. En una forma de realización, dicho paciente es masculino. En otra forma de realización, dicho paciente femenino. En una forma de realización, dicho paciente es

un fumador, especialmente un fumador actual. El fumador puede ser entendido, más ampliamente que la definición del ensayo CANTOS, como alguien que fuma más de 5 cigarrillos por día (fumador actual), o alguien que tiene antecedentes de tabaquismo (exfumador). Normalmente, los antecedentes de tabaquismo son en total más de 5 años o más de 10 años. Normalmente durante el período de tabaquismo se fumaron más de 10 cigarrillos o más de 20 cigarrillos por día.

En una forma de realización, dicho paciente tiene bronquitis crónica. En una forma de realización, dicho paciente ha estado expuesto o está siendo expuesto durante un período prolongado (más de 5 años o incluso más de 10 años), por ejemplo, debido a la profesión, a toxinas inhaladas externas, tales como amianto, sílice, tabaquismo y otras toxinas inhaladas externas. Si un paciente tiene la condición mencionada anteriormente, o la combinación de cualquiera de las dos, cualquiera de las tres, cualquiera de las cuatro, cualquiera de las cinco o cualquiera de las seis condiciones, es probable que dicho paciente tenga una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón. La presente invención prevé el uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, o gevokizumab o su fragmento funcional, en la prevención del cáncer de pulmón en dicho paciente. En una forma de realización preferida, dicho paciente masculino tiene más de 65 años o más de 70 años, y es fumador. En una forma de realización, dicho paciente masculino tiene más de 65 años o más de 70 años, y es un fumador actual o exfumador. En una forma de realización, una paciente de este tipo tiene más de 65 años de edad, o más de 70 años, y es fumadora. En una forma de realización adicional, dicho paciente fuma o fumó en el pasado más de 10, más de 20 cigarrillos, más de 30 cigarrillos o más de 40 cigarrillos por día.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente canakinumab, o su fragmento funcional, o gevokizumab, o su fragmento funcional, para el uso en la prevención del cáncer de pulmón en un sujeto con una proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L, o igual o superior a 3 mg/L, o igual o superior a 4 mg/L, o igual o superior a 5 mg/L, igual o superior a 6 mg/L, igual o superior a 8 mg/L, igual o superior a 9 mg/L, o igual o superior a 10 mg/L, según lo evaluado antes de la administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional. En una forma de realización preferida, dicho sujeto tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 6 mg/L, evaluado antes de la administración del anticuerpo

de unión a IL-1 β o fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización preferida, dicho sujeto tenía un nivel de hsCRP igual o superior a 10 mg/L, evaluado antes de la administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab o su fragmento funcional, o gevokizumab o su fragmento funcional. En una forma de realización adicional, dicho sujeto es un fumador. En otra forma de realización, dicho sujeto tiene más de 65 años. En una forma de realización adicional, dicho sujeto ha inhalado toxinas, tales como amianto, sílice o cigarrillo, durante más de 10 años.

En una forma de realización, canakinumab se administra cada 3 meses en una dosis de 50 mg–300 mg, 50–150 mg, 75 mg–150 mg, 100 mg–150 mg, 50 mg, 150 mg 200 mg, 400 mg, o 300 mg. En el aspecto de la prevención, canakinumab se administra a un paciente que lo necesita en una dosis de 50 mg, 150 mg o 300 mg, preferentemente, 150 mg, mensualmente, bimensualmente o cada 3 meses. En una forma de realización, canakinumab se administra a un paciente que lo necesita para la prevención del cáncer de pulmón en una dosis de 150 mg, 200 mg, 400 mg, o 300 mg cada 3 meses.

En una forma de realización, dicho gevokizumab se administra cada 3 meses en una dosis de 30 mg–180 mg, 30 mg–120 mg, 30 mg–90 mg, 60 mg–120 mg, 60 mg–90 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg o 180 mg.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, o gevokizumab o su fragmento funcional, para el uso en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, en un sujeto, donde dicho sujeto tuvo cáncer o cáncer de pulmón, que se ha extirpado quirúrgicamente (resecado, "quimioterapia complementaria"). En general, los tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial incluyen, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga y cáncer de páncreas. En una forma de realización preferida, dicho paciente ha completado el tratamiento de quimioterapia estándar poscirugía (distinto del tratamiento de FÁRMACO de la invención), típicamente, como quimioterapia complementaria estándar, y/o ha completado el tratamiento de radioterapia estándar. El término quimioterapia

estándar poscirugía incluye anticuerpos y/o agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña estándares, particularmente, inhibidores de puntos de control. En una forma de realización preferida adicional, canakinumab o gevokizumab se administra como monoterapia en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer, típicamente cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón. En una forma de realización, se administra canakinumab o gevokizumab a dicho paciente poscirugía en combinación con radioterapia o en combinación con quimioterapia, particularmente, quimioterapia estándar. En una forma de realización, canakinumab se administra cada mes en una dosis de 200 mg, particularmente cuando se administra como monoterapia, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, canakinumab se administra cada 3 semanas o mensualmente en una dosis de 200 mg, particularmente cuando se administra en combinación con quimioterapia, particularmente quimioterapia de estándar de atención, particularmente en combinación con un inhibidor del punto de control, tal como inhibidor de PD-1 o PD-L1, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se administra cada mes en una dosis de 60 mg a 180 mg, cada mes a una dosis de 90 mg a 120 mg, o 60 mg a 90 mg, preferentemente 120 mg, particularmente cuando se administra como monoterapia, o en combinación con otros fármacos con un régimen de dosificación mensual, en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer, típicamente cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye cáncer de pulmón o cáncer colorrectal, RCC o cáncer gástrico, preferentemente por vía intravenosa. En una forma de realización, gevokizumab se administra cada 3 semanas en una dosis de 60 mg a 180 mg, 90 mg a 120 mg o 60 mg a 90 mg, preferentemente 120 mg, particularmente cuando se administra en combinación con quimioterapia, particularmente quimioterapia estándar, en particular en combinación con un inhibidor del punto de control, tal como como inhibidor de PD-1 o PD-L1, preferentemente por vía intravenosa.

Después de que el tumor se extirpa quirúrgicamente, es posible que la inflamación se reduzca considerablemente debido a la cirugía. El nivel de IL-1 β o hsCRP ya no es más alto que el normal. Sin embargo, es razonable esperar que el FÁRMACO de la invención pueda prevenir o retrasar la recurrencia o recaída del cáncer, al mantener la inflamación bajo control y evitar así la reformación del microentorno tumoral inmunosupresor mediado por IL-1 β , que promueve el crecimiento tumoral y la metástasis. En una forma de realización, dicho cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial es cáncer de mama. En una forma de realización,

dicho cáncer es cáncer colorrectal. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer gástrico. En una forma de realización, dicho cáncer es carcinoma renal. En una forma de realización, dicho cáncer es melanoma.

En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, se administra a dicho paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial antes de la cirugía (quimioterapia neocomplementaria) o después de la cirugía (quimioterapia complementaria). En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional se administra a dicho paciente antes, concomitantemente o después de la radioterapia.

- 5 En una forma de realización, la presente invención proporciona canakinumab o gevokizumab para su uso como terapia complementaria en un paciente con NSCLC, donde preferentemente dicho paciente tiene cáncer en estadio IIA, IIB, IIIA y IIIB (T > 5 cm N2), completamente resecado (R0, es decir, márgenes negativos en revisión patológica). En una forma de realización, canakinumab se administra en 200 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas.
- 15 En una forma de realización, se administra canakinumab o gevokizumab durante por lo menos 6 meses, o hasta un año, o durante por lo menos 12 meses, preferentemente durante un año, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, se administra canakinumab o gevokizumab después de que el paciente ha completado el tratamiento complementario del estándar de atención para su NSCLC, que incluye quimioterapia a base de cisplatino y
- 20 radioterapia mediastínica (si corresponde). En una forma de realización, canakinumab o gevokizumab se usan como monoterapia en la terapia complementaria. En una forma de realización, se usa canakinumab o gevokizumab, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos en la terapia complementaria. En una forma de realización, dicho NSCLC es NSCLC escamoso. En una forma de realización, dicho NSCLC es NSCLC no escamoso.
- 25 En una forma de realización, la sobrevida libre de enfermedad (DFS, es decir, el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia documentada de la enfermedad) en el grupo de pacientes tratados con canakinumab es de por lo menos 2 meses, por lo menos 3 meses, por lo menos 4 meses más que el grupo de placebo, donde los pacientes no reciben canakinumab. En una forma de realización, el grupo de pacientes
- 30 tratados con canakinumab tiene una reducción del riesgo relativo de 90% o menos, preferentemente 80% o menos en comparación con el grupo de placebo, donde los pacientes no reciben canakinumab.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, o gevokizumab o su fragmento funcional, para el uso en un paciente que lo necesita en el tratamiento de cáncer, particularmente cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos

5 parcial, donde dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos. En general, el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial incluye, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama,

10 carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de páncreas.

Sin limitación a la teoría, se cree que el desarrollo típico del cáncer requiere dos pasos. En primer lugar, la alteración genética produce que el crecimiento y la proliferación celulares ya no estén sujetos a la regulación. En segundo lugar, las células tumorales anormales evaden la

15 vigilancia del sistema inmunitario. La inflamación juega un rol importante en el segundo paso. Por lo tanto, el control de la inflamación, como lo respaldan por primera vez los datos clínicos del ensayo CANTOS, puede detener el desarrollo del cáncer en estadio temprano o más temprano. En consecuencia, se espera que el bloqueo de la vía de IL-1 β para reducir la inflamación tenga un beneficio general, particularmente, una mejora de la eficacia del

20 tratamiento sobre los estándares de atención, que normalmente, son principalmente para inhibir directamente el crecimiento y la proliferación de las células malignas. En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos, son los agentes de estándar de atención de dicho cáncer, particularmente el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial.

25 Los inhibidores del punto de control eliminan la supresión del sistema inmunitario a través de un mecanismo diferente de los inhibidores de IL-1 β . Así, la adición de inhibidores de IL-1 β , particularmente anticuerpos de unión a IL-1 β o su fragmento funcional, a la terapia estándar de inhibidores del punto de control activará aún más la respuesta inmunitaria, en particular, en el microentorno tumoral.

30 En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos es nivolumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos es pembrolizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos, son nivolumab e ipilimumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es cabozantinib, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente.

- 5 En una forma de realización, el o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico, es Atezolizumab más bevacizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es bevacizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es FOLFIRI, FOLFOX o XELOX.

- 10 En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es FOLFIRI más bevacizumab, o FOLFOX más bevacizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es quimioterapia doble a base de platino (PT-DC).

- 15 Los agentes quimioterapéuticos son fármacos citotóxicos y/o citostáticos (fármacos que matan las células malignas o inhiben su proliferación, respectivamente), así como inhibidores del punto de control. Los agentes quimioterapéuticos pueden ser, por ejemplo, agentes de molécula pequeña, agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos, terapias de células y genes, vacunas contra el cáncer), hormonas u otros péptidos o polipéptidos naturales o sintéticos. El agente quimioterapéutico comúnmente conocido incluye, sin limitación, agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, triplatino, lipoplatino, satraplatino, picoplatino), antimetabolitos (p. ej., metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina, pemetrexed, edatrexato), inhibidores mitóticos (p. ej., paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina, docetaxel, taxotere, docecad), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, clorhidrato de mecloretamina, ifosfamida, melfalán, tiotepa), alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., etopósido, tenipósido, topotecán, irinotecán, camptotecina, doxorubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina C) y/o agentes moduladores de hormonas (p. ej., anastrozol, tamoxifeno). Los ejemplos de agentes anticancerígenos utilizados para la quimioterapia incluyen ciclofosfamida (Cytosan®), metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), doxorubicina (Adriamycin®), prednisona, tamoxifeno (Nolvadex®), paclitaxel (Taxol®), paclitaxel unido a la albúmina (nab-paclitaxel, Abraxane®), leucovorina, tiotepa (Thiopex®), anastrozol (Arimidex®), docetaxel (Taxotere®), vinorelbina (Navelbine®), gemcitabina (Gemzar®), ifosfamida (Ifex®), pemetrexed (Alimta®), topotecán,
- 25
- 30

melfaán (L-Pam®), cisplatino (Cisplatinum®, Platinol®), Carboplatino (Paraplatin®), oxaliplatino (Eloxatin®), nedaplatino (Aqupla®), triplatino, lipoplatino (Nanoplatin®), satraplatino, Picoplatino, carmustina (BCNU; BiCNU®), metotrexato (Folex®, Mexate®), edatrexato, mitomicina C (Mutamicina®), mitoxantrona (Novantrone®), vincristina (Oncovin®),
 5 vinblastina (Velban®), vinorelbina (Navelbine®), vindesina (Eldisine®), fenretinida, topotecán, irinotecán (Camptosar®), 9-amino-camptotecina [9-AC], biantrozol, losoxantrona, etopósido y tenipósido.

En una forma de realización, el compañero de combinación preferido para el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o
 10 gevokizumab) es un inhibidor mitótico, preferentemente docetaxel. En una forma de realización, la pareja de combinación preferida para canakinumab es un inhibidor mitótico, preferentemente docetaxel. En una forma de realización, la pareja de combinación preferida para gevokizumab es un inhibidor mitótico, preferentemente docetaxel. En una forma de realización, dicha combinación se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón, especialmente
 15 NSCLC.

En una forma de realización, el compañero de combinación preferido para el anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab) es un agente de platino, preferentemente cisplatino. En una forma de realización, el compañero de combinación preferido para canakinumab es un agente de platino, preferentemente cisplatino.
 20 En una forma de realización, el compañero de combinación preferido para gevokizumab es un agente de platino, preferentemente cisplatino. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es una quimioterapia doble a base de platino (PT-DC).

La quimioterapia puede comprender la administración de un único agente anticancerígeno (fármaco) o la administración de una combinación de agentes anticancerígenos (fármacos),
 25 por ejemplo, una de las siguientes combinaciones comúnmente administradas de: carboplatino y taxol; gemcitabina y cisplatino; gemcitabina y vinorelbina; gemcitabina y paclitaxel; cisplatino y vinorelbina; cisplatino y gemcitabina; cisplatino y paclitaxel (Taxol); cisplatino y docetaxel (Taxotere); cisplatino y etopósido; cisplatino y pemetrexed; carboplatino y vinorelbina; carboplatino y gemcitabina; carboplatino y paclitaxel (Taxol); carboplatino y docetaxel
 30 (Taxotere); carboplatino y etopósido; carboplatino y pemetrexed. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es una quimioterapia doble a base de platino (PT-DC).

Otra clase de agentes quimioterapéuticos son los inhibidores, especialmente los inhibidores de la tirosina quinasa, que se dirigen específicamente a los receptores promotores del crecimiento, especialmente VEGF-R, EGFR, PFGF-R y ALK, o sus miembros corriente descendente de la vía de transducción de señalización, cuya mutación o sobreproducción logra o contribuye a la oncogénesis del tumor en el sitio (terapias dirigidas). Los ejemplos de fármacos de terapias dirigidas aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, conforme a sus siglas en inglés) para el tratamiento dirigido del cáncer de pulmón incluyen, entre otros, bevacizumab (Avastin®), crizotinib (Xalkori®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®), dimaleato de afatinib (Gilotrif®), ceritinib (LDK378/Zykadia™), everolimus (Afinitor®), ramucirumab (Cyramza®), osimertinib (Tagrisso™), necitumumab (Portrazza™), alectinib (Alecensa®), atezolizumab (Tecentriq™), brigatinib (Alunbrig™), trametinib (Mekinist®), dabrafenib (Tafinlar®), sunitinib (Sutent®) y cetuximab (Erbix®).

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos que se combinarán con el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, es el agente que es el agente de estándar de atención para el cáncer de pulmón, incluyendo NSCLC y SCLC. El estándar de atención se puede encontrar, por ejemplo, en la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) sobre el tratamiento sistémico de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en estadio IV, o en la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) sobre Quimioterapia Complementaria y Radioterapia Complementaria para los estadios I-III A de cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos que se combinan con el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, es un agente que contiene platino o una quimioterapia doble a base de platino (PT-DC). En una forma de realización, dicha combinación se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC. En una forma de realización, uno o más agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de la tirosina quinasa. En una forma de realización preferida, dicho inhibidor de la tirosina quinasa es un inhibidor de la vía de VEGF o un inhibidor de la vía de EGF. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es un inhibidor del punto de control, preferentemente pembrolizumab. En una forma de realización, dicha combinación se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos por combinar con el anticuerpo de unión a IL-1 β o fragmento del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o gevokizumab, es un inhibidor del punto de control. En otra forma de realización, dicho inhibidor del punto de control es nivolumab. En una forma de realización, dicho inhibidor del punto de control es pembrolizumab. En otra forma de realización, dicho inhibidor del punto de control es atezolizumab. En otra forma de realización, dicho inhibidor del punto de control es PDR-001 (espatalizumab). En una forma de realización, dicho inhibidor del punto de control es durvalumab. En una forma de realización, dicho inhibidor del punto de control es avelumab. Las inmunoterapias dirigidas a los puntos de control inmunitario, también conocidos como inhibidores del punto de control, están emergiendo actualmente como agentes clave en la terapia contra el cáncer. El inhibidor del punto de control inmunitario puede ser un inhibidor del receptor o un inhibidor del ligando. Los ejemplos de los objetivos inhibidores incluyen, sin limitación, una molécula coinhibitoria (por ejemplo, un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1), un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un inhibidor de PD-L2 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L2), un inhibidor de LAG-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3), un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3)), un activador de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de GITR (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-GITR)), una citoquina (por ejemplo, IL-15 complejada con una forma soluble de IL-15 receptor alfa (IL-15Ra)), un inhibidor de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CTLA-4), o cualquier combinación de los anteriores.

Inhibidores de PD-1.

En un aspecto de la invención, el inhibidor de IL-1 β o un fragmento funcional de este se administra junto con un inhibidor de PD-1. En una forma de realización, el inhibidor PD-1 se selecciona de PDR001 (espatalizumab) (Novartis), nivolumab (Bristol-Myers Squibb), pembrolizumab (Merck & Co), pidilizumab (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) o AMP-224 (Amplimmune).

En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1. En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 como se describe en el documento US 2015/0210769, publicado el 30 de julio de 2015, titulado

"Moléculas de anticuerpos para PD-1 y sus usos ", incorporado por referencia en su totalidad

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 516.

Tabla A. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de moléculas de anticuerpos anti-PD-1 ejemplares.

BAP049-Clon-B HC		
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSS
BAP049-Clon-B LC		
SEQ ID NO: 516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLD SGNQKNFLT WYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDI ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-Clon-E HC		
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSS
BAP049-Clon-E LC		
SEQ ID NO: 520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLD SGNQKNFLT WYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

En una forma de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es espantalizumab.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es pidilizumab.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es MEDI0680 (Medimmune), también conocida como AMP-514. MEDI0680 y otros anticuerpos anti-PD-1 se describen en los documentos US 9.205.148 y WO 2012/145493, incorporados por referencia en su totalidad. Otras moléculas anti-PD-1 ejemplares incluyen REGN2810 (Regeneron), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A31 BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) y TSR-042 (Tesar).

Otros anticuerpos anti-PD-1 conocidos incluyen los descritos, por ejemplo, en WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8.735.553, US 7.488.802, US 8.927.697, US 8.993.731 y US 9.102.727, incorporados por referencia en su totalidad.

- 5 En una forma de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo que compite por unirse y/o se une al mismo epítipo en PD-1 que uno de los anticuerpos anti-PD-1 descritos aquí. En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 es un péptido que inhibe la vía de señalización de PD-1, por ejemplo, como se describe en el documento US 8.907.053, incorporado como referencia en su totalidad. En una forma de realización, el inhibidor de PD-
- 10 1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina) En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 es AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), por ejemplo, descrito en los documentos WO 2010/027827 y WO 2011/066342, incorporados por referencia en su
- 15 totalidad).

Inhibidores de PD-L1.

- En un aspecto de la invención, el inhibidor de IL-1 β o un fragmento funcional de este se administra junto con un inhibidor de PD-L1. En algunas formas de realización, el inhibidor PD-L1 se selecciona de FAZ053 (Novartis), Atezolizumab (Genentech/Roche), Avelumab (Merck
- 20 Serono y Pfizer), Durvalumab (MedImmune/AstraZeneca) o BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

- En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 como se describe en el documento US 2016/0108123, publicado el 21 de abril de 2016,
- 25 titulado "Moléculas de anticuerpos para PD-L1 y sus usos ", incorporado por referencia en su totalidad.

- En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616. En una forma de realización, la molécula de
- 30 anticuerpo anti-PD-L1 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624.

Tabla B. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de moléculas de anticuerpos anti-PD-L1 ejemplares.

BAP058-Clon O HC		
SEQ ID NO: 606	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQA RGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLR AEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS
BAP058-Clon O LC		
SEQ ID NO: 616	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTA VAWYLQKPGQ SPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-Clon N HC		
SEQ ID NO: 620	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQA TGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYME LSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS
BAP058-Clon N LC		
SEQ ID NO: 624	VL	DVVM TQSPLSLPVT LGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD DFAT YYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Atezolizumab (Genentech/Roche), también conocida como MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 o TECENTRIQ™. El atezolizumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en el documento US 8.217.149, incorporado como referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Avelumab (Merck Serono y Pfizer), también conocida como MSB0010718C. Avelumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en el documento WO 2013/079174, incorporado como referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Durvalumab (MedImmune/AstraZeneca), también conocida como MEDI4736. Durvalumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en el documento US 8.779.108, incorporado como referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), también conocida como MDX-1105 o 12A4. BMS-936559 y otros anticuerpos anti-PD-L1 se describen en los documentos US 7.943.743 y WO 2015/081158, incorporados por referencia en su totalidad.

Otros anticuerpos anti-PD-L1 conocidos incluyen los descritos, por ejemplo, en WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO

2015/195163, US 8.168.179, US 8.552.154, US 8.460.927 y US 9.175.082, incorporados por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo que compite por unirse y/o se une al mismo epítipo en PD-L1 que uno de los anticuerpos anti-PD-L1 descritos aquí.

5 **Inhibidores de LAG-3.**

En un aspecto de la invención, el inhibidor de IL-1 β o un fragmento funcional de este se administra junto con un inhibidor de LAG-3. En algunas formas de realización, el inhibidor de LAG-3 se selecciona de LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), TSR-033 (Tesaro), IMP731 o GSK2831781 e IMP761 (Prima BioMed).

10 En una forma de realización, el inhibidor LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En una forma de realización, el inhibidor LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el documento US 2015/0259420, publicado el 17 de septiembre de 2015, titulado "Moléculas de anticuerpos contra LAG-3 y sus usos", incorporado por referencia en su totalidad.

15 En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 706 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 724 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 730.

20 **Tabla C.** Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de moléculas de anticuerpos anti-LAG-3 ejemplares.

BAP050-Clon I HC		
SEQ ID NO:706	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGFTLTNYGMNWVRQAR GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-Clon I LC		
SEQ ID NO: 718	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSP QLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-Clon J HC		
SEQ ID NO: 724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGFTLTNYGMNWVRQAP GQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQI SSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVS S
BAP050-Clon J LC		

SEQ ID NO: 730	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIK
----------------	----	--

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), también conocida como BMS986016. BMS-986016 y otros anticuerpos anti-LAG-3 se describen en los documentos WO 2015/116539 y US 9.505.839, incorporados por referencia en su totalidad. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de región variable de cadena pesada o cadena ligera, o la secuencia de cadena pesada o cadena ligera de BMS-986016, por ejemplo, como se describe en la Tabla D.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es IMP731 o GSK2831781 (GSK y Prima BioMed). IMP731 y otros anticuerpos anti-LAG-3 se describen en WO 2008/132601 y US 9.244.059, incorporados por referencia en su totalidad. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de región variable de cadena pesada o cadena ligera, o la secuencia de cadena pesada o cadena ligera de IMP731, por ejemplo, como se describe en la Tabla D.

Otros anticuerpos anti-LAG-3 conocidos incluyen los descriptos, por ejemplo, en WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9.244.059, US 9.505.839, incorporados por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-LAG-3 es un anticuerpo que compite por unirse y/o se une al mismo epítipo en LAG-3 que uno de los anticuerpos anti-LAG-3 descriptos aquí.

En una forma de realización, el inhibidor anti-LAG-3 es una proteína LAG-3 soluble, por ejemplo, IMP321 (Prima BioMed), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2009/044273, incorporado por referencia en su totalidad.

Tabla D. Secuencias de aminoácidos de moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 ejemplares.

BMS-986016		
SEQ ID NO: 762	Cadena pesada	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKG LEWIGEINHRGTSNSNPSTLKSRLTSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTA VYYCAFGYSDYEYNWFDWPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF

		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 763	Cadena ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRAIGIPARFSGSGGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNW PLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
SEQ ID NO: 764	Cadena pesada	QVQLKESGPGLVAPSSQSLITCTVSGFSLTAYGVNWRVQPPGKGLE WLGMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDITA RYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 765	Cadena ligera	DIVMTQSPSSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLNLSNQNKLAWYQQ KPGQSPKLLVYFASTRDSGVPRFIGSGSGTDFLTITSSVQAEDLAD YFCLQHFGTPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Inhibidores de TIM-3.

En un aspecto de la invención, el inhibidor de IL-1 β o un fragmento funcional de este se administra junto con un inhibidor de TIM-3. En algunas formas de realización, el inhibidor de TIM-3 es MGB453 (Novartis) o TSR-022 (Tesar).

En una forma de realización, el inhibidor de TIM-3 es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En una forma de realización, el inhibidor de TIM-3 es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 como se describe en el documento US 2015/0218274, publicado el 6 de agosto de 2015, titulado "Moléculas de anticuerpos contra TIM-3 y sus usos", incorporado por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 806 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 816. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 822 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 826.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento pueden prepararse mediante vectores, células huésped y métodos descritos en el documento US 2015/0218274, incorporados por referencia en su totalidad.

Tabla E. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de moléculas de anticuerpos anti-TIM-3 ejemplares.

ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQA PGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMQDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 816	VL	AIQLTQSPSSLASVGDRTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQ KPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQ APGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMQDYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQ QKPGQPPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 es TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de región variable de cadena pesada o cadena ligera, o la secuencia de cadena pesada o cadena ligera de TSR-022. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de región variable de cadena pesada o cadena ligera, o la secuencia de cadena pesada o cadena ligera de APE5137 o APE5121, por ejemplo, como se describe en la Tabla F. APE5137, APE5121 y otros anticuerpos anti-TIM-3 se describen en el documento WO 2016/161270, incorporado como referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 es el clon de anticuerpo F38-2E2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias CDR), la secuencia de región variable de cadena pesada o cadena ligera, o la secuencia de cadena pesada o cadena ligera de F38-2E2.

Otros anticuerpos anti-TIM-3 conocidos incluyen los descritos, por ejemplo, en WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8.552.156, US 8.841.418 y US 9.163.087, incorporados por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-TIM-3 es un anticuerpo que compite por unirse y/o se une al mismo epítipo en TIM-3 que uno de los anticuerpos anti-TIM-3 descritos aquí.

Tabla F. Secuencias de aminoácidos de moléculas de anticuerpo anti-TIM-3 ejemplares.

APE5137		
SEQ ID NO: 830	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDW VSTISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ASMDYWGQGTTVTVSSA
SEQ ID NO: 831	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSI RRYLNWYHQKPGKAPKLLIYG ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGG GTKVEIKR
APE5121		
SEQ ID NO: 832	VH	EVQVLES GGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKKYYVGPADYWGQGT LTVTSSG
SEQ ID NO: 833	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQP PKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYY S SPLTFGGGTKIEVK

5 Agonistas de G1TR.

En un aspecto de la invención, el inhibidor de IL-1 β o su fragmento funcional se administra junto con un agonista de G1TR. En algunas formas de realización, el agonista de G1TR es GWN323 (NVS), BMS-986156, MK-4166 o MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) o INBRX-110 (Inhibrx).

- 10 En una forma de realización, el agonista de G1TR es una molécula de anticuerpo anti-G1TR. En una forma de realización, el agonista de G1TR es una molécula de anticuerpo anti-G1TR como se describe en el documento WO 2016/057846, publicado el 14 de abril de 2016, titulado "Composiciones y métodos de uso para la respuesta inmunitaria aumentada y la terapia contra el cáncer", incorporada como referencia en su totalidad.
- 15 En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-G1TR comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 901 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 902.

Tabla G: secuencias de aminoácidos y nucleótidos de una molécula de anticuerpo anti-G1TR ejemplar.

MAB7		
SEQ ID NO: 901	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLS SYGVDWVRQA PGKGLEWVGVIWGGGGTYTYYASSLMGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDG GFAMDYWGQGT LVT VSS

SEQ ID NO: 902	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPG QAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCGQSYSPFTFGQGTKLEIK
----------------	----	--

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb), también conocida como BMS 986156 o BMS986156. BMS-986156 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US 9.228.016 y WO 2016/196792, incorporados por referencia en su totalidad. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de región variable de cadena pesada o cadena ligera, o la secuencia de cadena pesada o cadena ligera de BMS-986156, por ejemplo, como se describe en la Tabla H.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es MK-4166 o MK-1248 (Merck). MK-4166, MK-1248 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US 8.709.424, WO 2011/028683, WO 2015/026684 y Mahne et al. Cáncer Res. 2017; 77 (5): 1108-1118, incorporados por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es TRX518 (Leap Therapeutics). TRX518 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US 7.812.135, US 8.388.967, US 9.028.823, WO 2006/105021 y Ponte J et al. (2010) Clinical Immunology; 135: S96, incorporado por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es INCAGN1876 (Incyte/Agenus). INCAGN1876 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US 2015/0368349 y WO 2015/184099, incorporados por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es AMG 228 (Amgen). AMG 228 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US 9.464.139 y WO 2015/031667, incorporados por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es INBRX-110 (Inhibrx). INBRX-110 y otros anticuerpos anti-GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US 2017/0022284 y WO 2017/015623, incorporados por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el agonista de GITR (por ejemplo, una proteína de fusión) es MEDI 1873 (MedImmune), también conocido como MEDI1873. MEDI 1873 y otros agonistas de GITR se describen, por ejemplo, en los documentos US 2017/0073386, WO 2017/025610

y Ross et al. Cancer Res 2016; 76 (Supl. 14): Resumen nro. 561, incorporado por referencia en su totalidad. En una forma de realización, el agonista de GITR comprende uno o más de un dominio Fc de IgG, un dominio de multimerización funcional y un dominio de unión al receptor de un ligando del receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL) de MEDI 1873.

- 5 Otros agonistas de GITR conocidos (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR) incluyen los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2016/054638, incorporado como referencia en su totalidad.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo que compete por unirse y/o se une al mismo epítipo en GITR que uno de los anticuerpos anti-GITR descritos aquí.

- 10 En una forma de realización, el agonista de GITR es un péptido que activa la vía de señalización de GITR. En una forma de realización, el agonista de GITR es un fragmento de unión a inmuno adhesina (por ejemplo, un fragmento de unión a inmuno adhesina que comprende una porción extracelular o de unión a GITR de GITRL) fusionado a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina).

- 15 **Tabla H:** Secuencia de aminoácidos de moléculas de anticuerpos anti-GITR ejemplares.

BMS-986156		
SEQ ID NO: 920	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWYEGSNKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVWGQGT TTVTVSS
SEQ ID NO: 921	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPK LLIYDASSLESGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQF NSYPYTFGQGTKLEIK

Complejos de IL15/IL-15Ra.

- En un aspecto de la invención, el inhibidor de IL-1 β o un fragmento funcional de este se administra junto con un complejo de IL-15/IL-15Ra. En algunas formas de realización, el
20 complejo IL-15/IL-15Ra se selecciona de NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) o CYP0150 (Cytune).

- En una forma de realización, el complejo IL-15/IL-15Ra comprende IL-15 humano complejoado con una forma soluble de IL-15Ra humano. El complejo puede comprender IL-15 unida covalentemente o no covalentemente a una forma soluble de IL-15Ra. En una forma de
25 realización particular, la IL-15 humana está unida en forma no covalente a una forma soluble de IL-15Ra. En una forma de realización particular, la IL-15 humana de la composición comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1001 en la Tabla I, y la forma soluble de IL-15Ra humana comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1002

en la Tabla I, como se describe en el documento WO 2014/066527, incorporado por referencia en su totalidad. Las moléculas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante vectores, células huéspedes y métodos descritos en el documento WO 2007/084342, incorporado por referencia en su totalidad.

5 **Tabla I.** Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de complejos ejemplares de IL–15/IL–15Ra.

NIZ985		
SEQ ID NO: 1001	IL–15 humana	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLE LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 1002	IL–15Ra humana soluble	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRAPPSTVTTAGVTPQPESLS PSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSPSTGTTEISSHES HGTSPQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

En una forma de realización, el complejo de IL–15/IL–15Ra es ALT–803, una proteína de fusión Fc IL–15/IL–15Ra (complejo soluble IL–15N72D:IL–15RaSu/Fc). ALT–803 se describe en el
10 documento WO 2008/143794, incorporado como referencia en su totalidad. En una forma de realización, la proteína de fusión IL–15/IL–15Ra Fc comprende las secuencias como se describen en la Tabla J.

En una forma de realización, el complejo IL–15/IL–15Ra comprende IL–15 fusionado al dominio sushi de IL–15Ra (CYP0150, Cytune). El dominio sushi de IL–15Ra se refiere a un
15 dominio que comienza en el primer residuo cisteína después del péptido de señal de IL–15Ra, y termina en el cuarto residuo cisteína después de dicho péptido de señal. El complejo de IL–15 fusionado con el dominio sushi de IL–15Ra se describe en los documentos WO 2007/04606 y WO 2012/175222, incorporados por referencia en su totalidad. En una forma de realización, la fusión del dominio sushi IL–15/IL–15Ra comprende las secuencias como se
20 describen en la Tabla J.

Tabla J. Secuencias de aminoácidos de otros complejos ejemplares de IL–15/IL–15Ra.

ALT–803 (Altor)		
SEQ ID NO: 1003	IL–15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANDSLSSNGN VTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 1004	IL–15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

		ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IL-15 / IL-15Ra fusión dominio sushi (Cytune)		
SEQ ID NO: 1005	IL-15 humana	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLE LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEXK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS donde X es E o K
SEQ ID NO: 1006	IL-15Ra humana dominios sushi y bisagra	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL NKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPP

Inhibidores de CTLA-4.

En un aspecto de la invención, el inhibidor de IL-1 β o un fragmento funcional de este se administra junto con un inhibidor de CTLA-4. En algunas formas de realización, el inhibidor de CTLA-4 es un anticuerpo anti-CTLA-4 o fragmento de este. Los ejemplos de anticuerpos anti-CTLA-4 incluyen Tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675.206); e Ipilimumab (MDX-010, Yervoy®). En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab) para usar en el tratamiento del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en el que se administra dicho anticuerpo IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, en donde dicho uno o más agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de punto de control, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, PDR-001 (espatalizumab) e Ipilimumab. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de PD-1 o PD-L-1, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, PDR-001 (espatalizumab), más preferentemente pembrolizumab. En otra forma de realización, el anticuerpo IL-1 β es canakinumab o su fragmento funcional. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 300 mg mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización, el canakinumab se administra por vía subcutánea. En otra forma de realización, el anticuerpo IL-1 β es canakinumab o su fragmento funcional y se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, preferentemente seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y PDR-001 (espatalizumab), particularmente con atezolizumab, particularmente con pembrolizumab,

donde canakinumab se administra al mismo tiempo que el inhibidor de PD-1 o PD-L1. En una forma de realización adicional, el anticuerpo de IL-1 β es gevokizumab o su fragmento funcional. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor de 270 mg, 120 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg o 60 mg a 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, se administra gevokizumab o su fragmento funcional en una dosis de 120 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, gevokizumab se administra cada mes en una dosis de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor de 270 mg, 120 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg o 60 mg a 90 mg. En una forma de realización, gevokizumab o su fragmento funcional se administra en una dosis de 120 mg cada 4 semanas (mensualmente). En una forma de realización, gevokizumab se administra por vía subcutánea, o preferentemente, por vía intravenosa.

En una forma de realización adicional, el anticuerpo IL-1 β o su fragmento funcional es gevokizumab o su fragmento funcional, y se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, preferentemente seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y PDR-001/espartalizumab, particularmente con atezolizumab, o particularmente con pembrolizumab, en donde gevokizumab se administra preferentemente al mismo tiempo que el inhibidor de PD-1 o PD-L1.

En una forma de realización, dicho paciente tiene un tumor que tiene una alta expresión de PD-L1 [Puntuación de proporción de tumor (TPS) $\geq 50\%$] según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, con o sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK. En una forma de realización, dicho paciente tiene un tumor que tiene expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA.

El término "en combinación con" se entiende como dos o más fármacos que se administran subsiguiente o simultáneamente. En forma alternativa, el término "en combinación con" se entiende como dos o más fármacos que se administran de la manera en que se espera que la concentración terapéutica efectiva de los fármacos se solape durante la mayor parte del período de tiempo dentro del organismo del paciente. El FÁRMACO de la invención y uno o más compañeros de combinación (por ejemplo, otro fármaco, también denominado "agente terapéutico" o "coagente") pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros combinados muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, efecto

sinérgico. Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en el presente documento, pretenden abarcar la administración del compañero de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesita (por ejemplo, un paciente), y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. Los fármacos son administrados a un paciente como entidades separadas, o bien en forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el organismo del paciente, y el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o los trastornos descritos en este documento. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o un fragmento funcional de este, o gevokizumab o un fragmento funcional de este, para usar en el tratamiento del cáncer de pulmón, en donde el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón avanzado, metastásico, recidivante y/o refractario. En una forma de realización, el cáncer de pulmón es NSCLC metastásico. En una forma de realización, dicho NSCLC es NSCLC escamoso. En una forma de realización, dicho NSCLC es NSCLC no escamoso.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional o gevokizumab o su fragmento funcional, para usar como el tratamiento de primera línea del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial. En general, el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial incluye, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello y cáncer pancreático. En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional o gevokizumab o su fragmento funcional, para usar como el tratamiento de primera línea del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, especialmente para pacientes con expresión o

sobreexpresión del receptor de IL-1 β o IL-1. El término "tratamiento de primera línea" significa que dicho paciente recibe el anticuerpo IL-1 β o su fragmento funcional antes de que el paciente desarrolle resistencia a uno o más agentes quimioterapéuticos. Preferentemente, uno o más de otros agentes quimioterapéuticos es una monoterapia o terapia combinada a base de platino, una terapia dirigida, tal como terapia inhibidora de tirosina, una terapia inhibidora de punto de control o cualquier combinación de las anteriores. Como tratamiento de primera línea, el anticuerpo de IL-1 β o su fragmento funcional, tal como canakinumab o gevokizumab, se puede administrar al paciente como monoterapia o preferentemente en combinación con un inhibidor de punto de control, particularmente un inhibidor PD-1 o PD-L1, particularmente atezolizumab, más preferentemente pembrolizumab, con o sin uno o más agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña.

En una forma de realización preferida, se usa canakinumab o su fragmento como el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en combinación con un inhibidor de punto de control. Como tratamiento de primera línea, el anticuerpo de IL-1 β o su fragmento funcional se puede administrar al paciente como monoterapia, o preferentemente en combinación con una terapia de estándar de atención, tal como uno o más agentes quimioterapéuticos, especialmente, con terapia aprobada por la FDA para el cáncer de pulmón, especialmente para NSCLC. En una forma de realización preferida, canakinumab o su fragmento se usa como el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en combinación con un inhibidor de punto de control, preferentemente con un inhibidor de punto de control seleccionado de nivolumab, pembrolizumab y PDR-001/espartalizumab avelumab, durvalumab y atezolizumab, preferentemente atezolizumab. En una forma de realización preferida, dicho inhibidor del punto de control es pembrolizumab. En una forma de realización preferida, dicho inhibidor del punto de control es espartalizumab. En una forma de realización preferida adicional, por lo menos un agente quimioterapéutico más se agrega encima de la combinación anterior, preferentemente un agente de platino, tal como cisplatino, o un inhibidor mitótico, tal como docetaxel. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía subcutánea, posteriormente o preferentemente simultáneamente con el inhibidor del punto de control.

En una forma de realización, la presente invención proporciona canakinumab o gevokizumab, preferentemente canakinumab, en combinación con un inhibidor PD-1, preferentemente

pembrolizumab, para usar en el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC, más preferentemente estadio IIIB localmente avanzado (no elegible para quimio-radio terapia definitiva) o cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLS) metastásico en estadio IV. En una forma de realización, NSCLC es NSCLC escamoso. En una forma de realización, el NSCLC es un NSCLC no escamoso. En una forma de realización, la patente no alberga mutaciones EGFR. En una forma de realización, dicho paciente no alberga translocación de ALK. En una forma de realización, dicho paciente no alberga ninguna mutación B-RAF conocida. En una forma de realización, dicho paciente no alberga ninguna aberración genética ROS-1. En una forma de realización, se administra canakinumab o gevokizumab, preferentemente canakinumab, durante la fase de mantenimiento, es decir, después de la fase de inducción con uno o más agentes quimioterapéuticos. En una forma de realización, dichos uno o más agentes quimioterapéuticos en la fase de inducción son quimioterapias dobles a base de platino, preferentemente carboplatino + pemetrexed, o preferentemente cisplatino + pemetrexed. En una forma de realización, dichos uno o más agentes quimioterapéuticos en la fase de inducción es pemetrexed, en donde preferentemente dicho NSCLC no es escamoso. En una forma de realización, dicho uno o más agentes quimioterapéuticos en la fase de inducción es carboplatino + paclitaxel. En una forma de realización, dicho uno o más agentes quimioterapéuticos en la fase de inducción es pembrolizumab. En una forma de realización, solo se administra canakinumab o gevokizumab, preferentemente canakinumab, en combinación con un inhibidor PD-1, preferentemente pembrolizumab, durante la fase de mantenimiento. En una forma de realización, pemetrexed se mantiene en la fase de mantenimiento, preferentemente para NSCLC no escamoso. En una forma de realización, canakinumab se administra en 200 mg cada tres semanas. Si existen cuestiones de seguridad, se puede hacer una valoración descendente a 200 mg cada 6 semanas. En una forma de realización, el grupo de pacientes que reciben canakinumab o gevokizumab logra una sobrevida libre de progresión (PFS) por lo menos 2 meses, por lo menos 3 meses o por lo menos 4 meses mayor que el grupo de placebo que recibe estándar de atención sin canakinumab o gevokizumab, donde los pacientes no reciben canakinumab. En una forma de realización, el grupo de pacientes tratados con o gevokizumab tiene una reducción del riesgo relativo del 80% o menos, preferentemente del 70% o menos, preferentemente del 60% o menos en comparación con el grupo de placebo, que recibe estándar de atención sin canakinumab o gevokizumab.

Comparar la sobrevida libre de progresión (PFS) según RECIST 1.1 y la sobrevida general (OS) entre los dos brazos de tratamiento (canakinumab frente a placebo).

En una forma de realización preferida, el gevokizumab o un fragmento de este se usa como el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en combinación con un inhibidor del punto de control, preferentemente con un inhibidor de PD-1/PD-L1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab y PDR-001/espartalizumab, avelumab, durvalumab y atezolizumab, preferentemente atezolizumab. En una forma de realización preferida, dicho inhibidor del punto de control es pembrolizumab. En una forma de realización preferida, dicho inhibidor del punto de control es espartalizumab. En una forma de realización preferida adicional, por lo menos un agente quimioterapéutico más se agrega encima de la combinación anterior, preferentemente un agente de platino, tal como cisplatino, o un inhibidor mitótico, tal como docetaxel. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg cada 3 semanas o 4 semanas, o en una dosis de 120 mg cada 3 o 4 semanas, o en una dosis de 90 mg cada 3 o 4 semanas, preferentemente por vía intravenosa, subsiguiente o preferentemente simultáneamente con el inhibidor del punto de control.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo IL-1 β o un fragmento funcional del mismo, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional o gevokizumab o su fragmento funcional, para usar como el tratamiento de segunda o tercera línea del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, especialmente NSCLC. El término "tratamiento de segunda o tercera línea" significa que el anticuerpo de IL-1 β o su fragmento funcional se administra a un paciente con progresión del cáncer, en uno o más tratamientos con otros agentes quimioterapéuticos, o después de dichos tratamientos, especialmente, la progresión de la enfermedad con la terapia aprobada por la FDA para el cáncer de pulmón, o después de dicha terapia, especialmente para NSCLC.

Preferentemente, uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales es una monoterapia o terapia combinada a base de platino, una terapia dirigida, tal como una terapia inhibidora de tirosina, una terapia inhibidora de punto de control o cualquier combinación de las anteriores. Como tratamiento de segunda o tercera línea, el anticuerpo de IL-1 β o su fragmento funcional se puede administrar al paciente como monoterapia, o preferentemente, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, incluida la continuación del tratamiento temprano con los mismos uno o más agentes quimioterapéuticos.

Para el uso como tratamiento de segunda o tercera línea, el anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, tal como canakinumab o gevokizumab, se puede administrar al paciente como monoterapia o preferentemente en combinación con un inhibidor de punto de control, particularmente un inhibidor de PD-1 o PD-L1, particularmente atezolizumab, con o sin uno o más agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña.

En una forma de realización preferida, canakinumab o su fragmento se usa como tratamiento de segunda o tercera línea del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en combinación con un inhibidor del punto de control, preferentemente con un inhibidor del punto de control seleccionado de nivolumab, pembrolizumab y PDR-001/espartalizumab (Novartis), ipilimumab and atezolizumab, preferentemente atezolizumab. En una forma de realización preferida, dicho inhibidor del punto de control es pembrolizumab. En una forma de realización preferida, dicho inhibidor del punto de control es espartalizumab. En una forma de realización preferida adicional, por lo menos un agente quimioterapéutico más se agrega encima de la combinación anterior, preferentemente un agente de platino, tal como cisplatino, o un inhibidor mitótico, tal como docetaxel. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas, preferentemente por vía subcutánea, subsiguiente o preferentemente simultáneamente con el inhibidor del punto de control.

En una forma de realización preferida, canakinumab o gevokizumab se usa como tratamiento de segunda o tercera línea del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, preferentemente un inhibidor mitótico docetaxel. En una forma de realización, NSCLC es NSCLC escamoso. En una forma de realización, el NSCLC es un NSCLC no escamoso. En una forma de realización, los pacientes tienen NSCLC localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (estadio IV). En una forma de realización, el paciente no alberga mutaciones EGFR. En una forma de realización, dicho paciente no alberga translocación de ALK. En una forma de realización, dicho paciente no alberga ninguna mutación B-RAF conocida. En una forma de realización, dicho paciente no alberga ninguna aberración genética ROS-1. En una forma de realización, los pacientes han desarrollado resistencia al tratamiento de un inhibidor de punto de control, preferentemente un inhibidor de PD-1 o PD-L1. En una forma de realización, los pacientes han desarrollado resistencia al tratamiento de quimioterapia a base de platino. En una forma de realización, los pacientes han desarrollado resistencia al tratamiento de la quimioterapia a base de platino en combinación con un inhibidor de punto de control, preferentemente un inhibidor de PD-1 o PD-L1. En una

forma de realización, canakinumab se administra en 200 mg cada 3 semanas. Si existen cuestiones de seguridad, puede efectuarse una valoración descendente a 200 mg cada 6 semanas. En una forma de realización, los pacientes reciben 200 mg de canakinumab s. c. cada 3 semanas o cada 6 semanas más docetaxel 75 mg/m² i. v. Día–1 de cada ciclo de 21 días (Q3W). En una forma de realización, el grupo de pacientes tratado con docetaxel más canakinumab tiene por lo menos 25%, preferentemente por lo menos 35%, o por lo menos 43% de reducción en la tasa de riesgo de OS, es decir, una relación de riesgo esperada de 0,57 (que corresponde a un aumento en la mediana de OS a 14 meses bajo el supuesto de modelo exponencial, en comparación con la sobrevida de 8 meses del grupo de docetaxel solo.

5 En una forma de realización, el grupo de pacientes tratado con docetaxel más canakinumab tiene por lo menos 25%, preferentemente por lo menos 35%, o por lo menos 43% de reducción en la tasa de riesgo de OS, es decir, una relación de riesgo esperada de 0,57 (que corresponde a un aumento en la mediana de OS a 14 meses bajo el supuesto de modelo exponencial, en comparación con la sobrevida de 8 meses del grupo de docetaxel solo.

10 En una forma de realización preferida, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa como tratamiento de segunda o tercera línea del cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, o cáncer colorrectal, en combinación con un inhibidor del punto de control, preferentemente con un inhibidor de PD–1/PD–L1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab y PDR–001/espartalizumab (Novartis) y atezolizumab, preferentemente atezolizumab, más

15 preferentemente pembrolizumab. En una forma de realización preferida adicional, por lo menos un agente quimioterapéutico más se agrega encima de la combinación anterior, preferentemente un agente de platino, tal como cisplatino, o un inhibidor mitótico, tal como docetaxel. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg cada 3 semanas o 4 semanas, o en una dosis de 120 mg cada 3 o 4 semanas,

20 preferentemente por vía intravenosa, subsiguiente o simultáneamente con el inhibidor del punto de control.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL–1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto como terapia complementaria luego del estándar de atención para cada estadio, en

25 donde el paciente tiene NSCLC de alto riesgo (Estadio IB, 2 o 3A), en donde el cáncer de pulmón ha sido extirpado quirúrgicamente (resección quirúrgica). En una forma de realización, dicho tratamiento complementario durará por lo menos 6 meses, preferentemente por lo menos un año, preferentemente un año. En una forma de realización, dicho anticuerpo de IL–1 β o su fragmento funcional es gevokizumab. En una forma de realización, dicho anticuerpo de IL–1 β

30 o su fragmento funcional es canakinumab. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 300 mg mensualmente, preferentemente durante por lo menos un año. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3

semanas o mensualmente, preferentemente por vía subcutánea, preferentemente durante por lo menos un año.

En una forma de realización, la presente invención proporciona canakinumab o su fragmento funcional para usar en el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto como terapia complementaria después de la extirpación quirúrgica del cáncer de pulmón. Preferentemente, dicho paciente ha completado el tratamiento de quimioterapia estándar, por ejemplo, 4 ciclos de quimioterapia a base de cisplatino. En una forma de realización, canakinumab se administra mensualmente en una dosis de 200 mg, preferentemente durante por lo menos un año. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía subcutánea, preferentemente durante por lo menos un año. En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para usar como el tratamiento de primera línea de NSCLC en un paciente, donde dicho paciente tiene enfermedad en estadio 3B (no susceptible a quimioterapia/radiación) o estadio 4, solo o preferentemente en combinación con el estándar de atención. En una forma de realización, dicho anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es gevokizumab. En una forma de realización, dicho anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es canakinumab. En una forma de realización, canakinumab se administra mensualmente en una dosis de por lo menos 300 mg, preferentemente mensualmente en una dosis de 300 mg. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para usar en el tratamiento de NSCLC en pacientes, donde dicho paciente tiene progresión de la enfermedad con el tratamiento con uno o más inhibidores de punto de control, o después de dicho tratamiento, preferentemente, con un inhibidor de PD-1/inhibidor de PD-L1, preferentemente, atezolizumab, más preferentemente pembrolizumab. En una forma de realización, dicho paciente tiene progresión de la enfermedad después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos distintos de uno o más inhibidores del punto de control, preferentemente un inhibidor de PD-1, preferentemente atezolizumab. En una forma de realización, dicho inhibidor de PD-1 se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab and PDR-001 (espatalizumab). En una forma de realización, dicho anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es gevokizumab. En una forma de realización,

dicho anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es canakinumab. En una forma de realización, canakinumab se administra mensualmente en una dosis de por lo menos 300 mg, preferentemente mensualmente en una dosis de 300 mg. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 300 mg por tratamiento, en donde el

5 canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 semanas. El anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, particularmente canakinumab o gevokizumab, se administra en monoterapia o preferentemente en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, incluida la

10 continuación del tratamiento anterior con los mismos uno o más agentes quimioterapéuticos. En una forma de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para el uso en el tratamiento del cáncer colorrectal (CRC) o cáncer gastrointestinal en un paciente, como monoterapia o preferentemente en combinación con estándar de atención. En una forma de realización, dicho anticuerpo de IL-1 β o un

15 fragmento funcional del anticuerpo es gevokizumab. En una forma de realización, el gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg por tratamiento, en donde el gevokizumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o

20 preferentemente mensualmente. En una forma de realización, dicho anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es canakinumab. En una forma de realización, canakinumab se administra mensualmente en una dosis de por lo menos 300 mg, preferentemente mensualmente en una dosis de 300 mg. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 300 mg por tratamiento, en donde el

25 canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en 200 mg cada 3 semanas o 4 semanas.

En una forma de realización preferida, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es PDR001/espartalizumab.

30 En una forma de realización preferida, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En una forma de realización preferida, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es atezolizumab. En una forma de realización preferida, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente, gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del carcinoma de células renales (RCC). El término "carcinoma de células renales (RCC)", como se usa en este documento, se refiere a un cáncer de riñón que surge del epitelio de los

- 5 túbulos renales dentro de la corteza renal, e incluye carcinoma primario de células renales, carcinoma de células renales localmente avanzado, carcinoma de células renales no resecable, carcinoma de células renales metastásico, carcinoma de células renales refractario y/o carcinoma de células renales resistente a fármacos oncológicos.
- 10 Las opciones preferidas para el RCC sistémico de células claras de primera línea son sunitinib, pazopanib, bevacizumab con interferón y temsirolimus para pacientes de grupos de bajo riesgo (Pautas de NCCN 2018). Los resultados del estudio CheckMate 214 demostraron que el nivolumab más ipilimumab mejoró la ORR y OS frente a sunitinib, lo que condujo a la aprobación reciente de la FDA de la combinación para el tratamiento de primera línea de RCC
- 15 avanzado sin tratamiento de riesgo bajo e intermedio (Motzer et al 2018). Por lo tanto, se espera que nivolumab con ipilimumab se convierta en el régimen de tratamiento de primera línea preferido para pacientes con RCC metastásico de riesgo intermedio y bajo. Para la terapia posterior para pacientes con RCC predominantemente de células claras, las guías clínicas recomiendan el tratamiento con cabozantinib, nivolumab, lenvatinib con everolimus y axitinib
- 20 como opción preferida (Bamias et al 2017, NCCN Guidelines 2018).

- 25 El cabozantinib, un inhibidor de molécula pequeña de tirosina quinasa como VEGF, MET y AXL, se exploró como tratamiento de segunda línea en el ensayo de fase III METEOR, donde 658 pacientes tratados previamente con inhibidores de tirosina quinasas anteriores fueron asignados al azar (1:1) a 60 mg/día de cabozantinib por vía oral o 10 mg/día de everolimus por
 - 30 vía oral. Según los estudios realizados, el cabozantinib o el inhibidor del punto de control inmunitario, nivolumab, se recomiendan comúnmente como opciones de tratamiento preferidas de línea subsiguiente para pacientes con RCC metastásico de células claras después del fracaso de la terapia antiangiogénica previa (Jain et al 2017). Dado que el bloqueo doble de la señalización de VEGF e IL-1 β en el microentorno tumoral tiene un potencial de efecto antitumoral sinérgico al disminuir la angiogénesis y modular la respuesta inmunitaria, es
- razonable usar cabozantinib, un inhibidor de la tirosina quinasa involucrado en la angiogénesis,

como una columna vertebral para la combinación con gevokizumab en pacientes con RCC metastásico en este estudio.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores, se pueden aplicar al tratamiento del carcinoma de células renales. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía intravenosa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o un fragmento funcional de este, para usar en el tratamiento del carcinoma de células renales (RCC), donde gevokizumab, o un fragmento funcional de este, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico. En una forma de realización, el agente quimioterapéutico es el agente de estándar de atención para el carcinoma de células renales (RCC). En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de everolimus (Afinitor®), aldesleuquina (Proleukin®), bevacizumab (Avastin®), bevacizumab con interferón, axitinib (Inlyta®), cabozantinib (Cabometyx®), mesilato de lenvatinib (Lenvima®), tosilato de sorafenib (Nexavar®), nivolumab (Opdivo®), clorhidrato de pazopanib (Votrient®), malato de sunitinib (Sutent®), temsirolimus (Torisel®), ipilimumab y tivozanib (FOTIVDA®). De acuerdo con la condición del paciente, se pueden seleccionar por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos de la lista anterior, para combinarlos con gevokizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son un inhibidor del punto de control CTLA-4, donde preferentemente dicho inhibidor del punto de control CTLA-4 es ipilimumab. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es everolimus.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos es un inhibidor de punto de control, donde preferentemente es un inhibidor de PD-1 o PD-L1, que se selecciona

preferentemente del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y espertalizumab (PDR-001).

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son nivolumab. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son nivolumab más ipilimumab.

5 En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son cabozantinib.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico, son atezolizumab más bevacizumab.

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en la prevención de la recurrencia o recaída del carcinoma de células renales (RCC) en un paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales (RCC). En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea de carcinoma de células renales (RCC). En una forma de realización, gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en el tratamiento de RCC metastásico.

En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, en combinación con cabozantinib, en el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales.

20 Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer colorrectal (CRC). El término "cáncer colorrectal (CRC)", también conocido como cáncer intestinal y cáncer de colon, como se usa en este documento significa una neoplasia que surge del colon y/o recto, particularmente del epitelio del colon y/o recto, e incluye adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal metastásico (mCRC), cáncer colorrectal avanzado, cáncer colorrectal refractario, cáncer colorrectal estable de microsatélites (MSS) metastásico refractario, cáncer colorrectal no resecable y/o cáncer colorrectal resistente a fármacos oncológicos. Hasta el 25% de los pacientes son

diagnosticados con enfermedad metastásica en la presentación, y el 50% de los pacientes pueden desarrollar metástasis en algún momento de la vida.

Habitualmente, la terapia inicial en esta enfermedad implica una columna vertebral citotóxica de un régimen de quimioterapia doble, que combina una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina) con oxaliplatino (FOLFOX o XELOX) o con irinotecán (FOLFIRI).

Bevacizumab (anticuerpo monoclonal de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (mAb)), cetuximab (mAb antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)) y panitumumab (mAb anti-EGFR) son las únicas terapias dirigidas actualmente indicadas para el tratamiento de primera línea de mCRC en combinación con quimioterapias vertebrales. Las terapias anti-EGFR, cetuximab y panitumumab, están restringidas a pacientes con tumores de tipo salvaje Ras, mientras que bevacizumab puede administrarse independientemente del estado de mutación de Ras. El beneficio de la adición de bevacizumab a un régimen que contiene oxaliplatino se confirmó en el ensayo aleatorizado de fase III NO16966 que se diseñó inicialmente para comparar el régimen estándar de FOLFOX-4 (oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina) con XELOX (oxaliplatino y capecitabina), y que más tarde se modificó a un diseño factorial 2×2 para incorporar bevacizumab.

El estándar de atención actual en pacientes con mCRC de primera línea con tumores de tipo salvaje Ras es cetuximab o bevacizumab, en combinación con FOLFOX o FOLFIRI.

Para el tratamiento de mCRC de segunda línea, se recomienda cambiar la columna vertebral de la quimioterapia de modo que si un paciente fue tratado en la primera línea con un régimen a base de FOLFOX o XELOX, entonces se debe usar FOLFIRI en la segunda línea. Alternativamente, si FOLFIRI se usó en la configuración de la primera línea, entonces FOLFOX o XELOX serían los compañeros preferidos en la segunda línea. Múltiples estudios de segunda línea han demostrado el beneficio de agregar un agente antiangiogénico, tal como bevacizumab, a la quimioterapia. Estos datos ampliaron aún más la indicación de bevacizumab, de modo de permitir su uso en el tratamiento de pacientes de segunda línea que habían progresado con un régimen de primera línea que contenía bevacizumab.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores, se pueden aplicar al tratamiento de CRC. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab

se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía intravenosa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional, para el uso en el tratamiento del cáncer colorrectal (CRC), donde gevokizumab, o su fragmento funcional, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico. En una forma de realización, el agente terapéutico, por ejemplo, agente quimioterapéutico es el agente estándar de atención para el CRC. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de clorhidrato de irinotecán (Camptosar®), capecitabina (Xeloda®), oxaliplatino (Eloxatin®), 5-FU (fluorouracilo), leucovorina cálcica (ácido folínico), FU-LV/FL (5-FU más leucovorina), trifluridina/clorhidrato de tipiracilo (Lonsurf®), nivolumab (Opdivo®), regorafenib (Stivarga®), FOLFOXIRI (leucovorina, 5-fluorouracilo [5-FU], oxaliplatino, irinotecán), FOLFOX (leucovorina, 5-FU, oxaliplatino), FOLFIRI (leucovorina, 5-FU, irinotecán), CapeOx (capecitabina más oxaliplatino), XELIRI (capecitabina (Xeloda®) más clorhidrato de irinotecán), XELOX (capecitabina (Xeloda®) más oxaliplatino), FOLFOX más bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), FOLFIRI más Ramucirumab (Cyramza®), FOLFIRI más cetuximab (Erbix®) y FOLFIRI más Ziv-aflibercept (Zaltrap). De acuerdo con la condición del paciente, se pueden seleccionar por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos de la lista anterior, para combinarlos con gevokizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son un agente citotóxico general, donde dicho agente citotóxico general se selecciona del listado que consiste en FOLFOX, FOLFIRI, capecitabina, 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino.

Habitualmente, la terapia inicial de CRC involucra una columna vertebral citotóxica de un régimen de quimioterapia doble, que combina fluorouracilo y oxaliplatino (FOLFOX), fluorouracilo e irinotecán (FOLFIRI), o capecitabina y oxaliplatino (XELOX). Bevacizumab generalmente se recomienda en la delantera, combinado con quimioterapia. Para los pacientes con tumores RAS de tipo salvaje, los agentes anti-EGFR (cetuximab y/o panitumumab)

representan opciones alternativas para la terapia biológica inicial en combinación con quimioterapia de la columna vertebral.

El término "FOLFOX", como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia de combinación (por ejemplo, quimioterapia) que comprende por lo menos un compuesto de oxaliplatino seleccionado de oxaliplatino, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; por lo menos un compuesto de 5-fluorouracilo (también conocido como 5-FU) seleccionado de 5-fluorouracilo, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; y por lo menos un compuesto de ácido folínico seleccionado de ácido folínico (también conocido como leucovorina), levofolinato (la

5 de cualquiera de los anteriores; por lo menos un compuesto de 5-fluorouracilo (también conocido como 5-FU) seleccionado de 5-fluorouracilo, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; y por lo menos un compuesto de ácido folínico seleccionado de ácido folínico (también conocido como leucovorina), levofolinato (la

10 leve isoforma del ácido folínico), sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y solvatos de cualquiera de los anteriores. El término "FOLFOX", como se usa en el presente documento, no pretende limitarse a ninguna cantidad particular o régimen de dosificación para esos componentes.

El término "FOLFIRI", como se usa en el presente documento, se refiere a una terapia de combinación (por ejemplo, quimioterapia) que comprende por lo menos un compuesto de irinotecán seleccionado de irinotecán, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; por lo menos un compuesto de 5-fluorouracilo (también conocido como 5-FU) seleccionado de 5-fluorouracilo, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; y por lo menos un compuesto seleccionado de ácido folínico (también conocido como leucovorina), levofolinato (la isoforma leve del ácido folínico), sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y solvatos de cualquiera de los anteriores. El término "FOLFIRI", como se usa en el presente documento, no pretende limitarse a ninguna cantidad particular o régimen de dosificación para estos componentes. En cambio, como se usa en el presente documento, "FOLFIRI" incluye todas las combinaciones

15 de irinotecán seleccionado de irinotecán, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; por lo menos un compuesto de 5-fluorouracilo (también conocido como 5-FU) seleccionado de 5-fluorouracilo, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; y por lo menos un compuesto seleccionado de ácido folínico (también conocido como leucovorina), levofolinato (la isoforma leve del ácido folínico), sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y solvatos de cualquiera de los anteriores. El término "FOLFIRI", como se usa en el presente documento, no pretende limitarse a ninguna cantidad particular o régimen de dosificación para estos componentes. En cambio, como se usa en el presente documento, "FOLFIRI" incluye todas las combinaciones

20 de irinotecán seleccionado de irinotecán, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; por lo menos un compuesto de 5-fluorouracilo (también conocido como 5-FU) seleccionado de 5-fluorouracilo, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; y por lo menos un compuesto seleccionado de ácido folínico (también conocido como leucovorina), levofolinato (la isoforma leve del ácido folínico), sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y solvatos de cualquiera de los anteriores. El término "FOLFIRI", como se usa en el presente documento, no pretende limitarse a ninguna cantidad particular o régimen de dosificación para estos componentes. En cambio, como se usa en el presente documento, "FOLFIRI" incluye todas las combinaciones

25 de irinotecán seleccionado de irinotecán, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; por lo menos un compuesto de 5-fluorouracilo (también conocido como 5-FU) seleccionado de 5-fluorouracilo, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los anteriores; y por lo menos un compuesto seleccionado de ácido folínico (también conocido como leucovorina), levofolinato (la isoforma leve del ácido folínico), sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y solvatos de cualquiera de los anteriores. El término "FOLFIRI", como se usa en el presente documento, no pretende limitarse a ninguna cantidad particular o régimen de dosificación para estos componentes. En cambio, como se usa en el presente documento, "FOLFIRI" incluye todas las combinaciones

de estos componentes en cualquier cantidad y régimen de dosificación.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de VEGF (por ejemplo, un inhibidor de uno o más de VEGFR (por ejemplo, VEGFR-1, VEGFR-2 o VEGFR-3) o VEGF).

Los inhibidores ejemplares de la vía de VEGFR que se pueden usar en combinación con un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente

30 anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab, para el uso en el tratamiento del cáncer, especialmente cáncer con base inflamatoria parcial, incluyen, por ejemplo, bevacizumab (también conocido como rhuMAb

VEGF o AVASTIN®), ramucirumab (Cyramza®), ziv-aflibercept (Zaltrap®), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), lenvatinib (Lenvima®), vatalanib succinato, axitinib (INLYTA®); brivanib alaninato (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato); sorafenib (NEXAVAR®); pazopanib (VOTRIENT®); sunitinib malato (SUTENT®); cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); vargatof (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); apatinib (IN968D1, CAS 811803-05-1); imatinib (GLEEVEC®); ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); vandetanib (CAPRELSA® o AZD6474); motesanib difosfato (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descrito en la Publicación PCT Nro. WO 02/066470); semaxanib (SU5416), linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinacarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); N-(3,4-Dichloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[[(3 α ,5 β ,6 α)-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); y endostatina (ENDOSTAR®).

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son un anticuerpo anti-VEGF. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son un inhibidor anti-VEGF de peso de molécula pequeña.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son un inhibidor de VEGF seleccionado del listado que consiste en bevacizumab, ramucirumab y ziv-aflibercept. En una forma de realización preferida, el inhibidor de VEGF es bevacizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son FOLFIRI más bevacizumab, o FOLFOX más bevacizumab, o XELOX más bevacizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, son un inhibidor del punto de control, preferentemente un inhibidor de PD-1 o PD-L1, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y espatalizumab (PDR-001). En una forma de realización de forma de realización

preferida, el uno o más agentes terapéuticos son pembrolizumab. En una forma de realización de forma de realización preferida, el uno o más agentes quimioterapéuticos son nivolumab.

En una forma de realización de forma de realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos es atezolizumab. En una forma de realización preferida adicional, el uno o más
5 agentes terapéuticos, por ejemplo, el agente quimioterapéutico, es atezolizumab y cobimetinib. En una forma de realización preferida, el uno o más agentes quimioterapéuticos es ramucirumab. En una forma de realización preferida, dicho paciente tiene CRC metastásico.

En una forma de realización preferida, el uno o más agentes quimioterapéuticos es ziv-aflibercept. En una forma de realización preferida, dicho paciente tiene CRC metastásico.

10 En una forma de realización de forma de realización preferida, el uno o más agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de tirosina quinasa. En una forma de realización, dicho inhibidor de tirosina quinasa es un inhibidor de la vía de EGF, preferentemente, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Preferentemente, el inhibidor de EGFR se selecciona de uno de más de erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®), cetuximab
15 (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), necitumumab (Portrazza®), dacomitinib, nimotuzumab, imgatuzibab, osimertinumab (Tragrissol®), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®). En una forma de realización, dicho inhibidor de EGFR es cetuximab. En una forma de realización, dicho inhibidor de EGFR es panitumumab.

En una forma de realización, el inhibidor de EGFR es (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida
20 (Compuesto A40) o un compuesto descrito en la Publicación PCT Nro. WO 2013/184757.

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en la prevención de la recurrencia o recaída de CRC en un paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de
25 realización, se usa gevokizumab o un fragmento funcional de este, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de primera línea de CRC. En una forma de realización, se usa gevokizumab o un fragmento funcional de este, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea de CRC. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en el tratamiento del
30 CRC metastásico.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional para el uso en combinación con FOLFOX y bevacizumab en el tratamiento del CRC

metastásico de primera línea, donde se administran 30 a 120 mg de gevokizumab o un fragmento funcional de este cada 4 semanas.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional para el uso en combinación con FOLFIRI y bevacizumab en el tratamiento del CRC metastásico de segunda línea, donde se administra gevokizumab o su fragmento funcional cada 4 semanas.

Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer gástrico.

Como se usa en este documento, el término "cáncer gástrico" abarca el cáncer gástrico e intestinal y el cáncer del esófago (cáncer gastroesofágico), particularmente la parte inferior del esófago, y se refiere al cáncer gástrico primario, cáncer gástrico metastásico, cáncer gástrico refractario, cáncer gástrico no resecable y/o cáncer gástrico resistente a fármacos contra el cáncer. El término "cáncer gástrico" incluye adenocarcinoma del esófago distal, unión gastroesofágica y/o estómago, tumor carcinoide gastrointestinal y tumor del estroma gastrointestinal. En una forma de realización preferida, el cáncer gástrico es cáncer gastroesofágico.

Los pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o de la unión gastroesofágica no resecable o metastásico son candidatos para el tratamiento a base de quimioterapia paliativa solamente. Los tratamientos de primera línea incluyen agentes de platino y fluoropirimidinas, a veces con la adición de un tercer fármaco como la antraciclina o un taxano (Pericay 2016).

La incidencia de neutropenia febril grado ≥ 3 fue similarmente baja en ambos grupos (3% frente a 2%). Ramucirumab (un mAb completamente humano contra el receptor de VEGF (VEGFR)-2) en combinación con paclitaxel ahora se ha adoptado como una opción de tratamiento estándar en adenocarcinomas gástricos y de la unión gastroesofágica metastásicos de segunda línea.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores, se pueden aplicar al tratamiento del cáncer gástrico. En una forma de realización, el canakinumab se administra en

una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 semanas, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía intravenosa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer gástrico, donde gevokizumab, o su fragmento funcional, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico. En una forma de realización, el agente terapéutico, por ejemplo, el agente quimioterapéutico, es el agente de estándar de atención para el cáncer gástrico. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de carboplatino más paclitaxel (Taxol®), cisplatino más 5-fluorouracilo (5-FU), ECF (epirrubicina (Ellence®), cisplatino y 5-FU), DCF (docetaxel (Taxotere®), cisplatino y 5-FU), cisplatino más capecitabina (Xeloda®), oxaliplatino más 5-FU, oxaliplatino más capecitabina, irinotecán (Camptosar®) ramucirumab (Cyramza®), docetaxel (Taxotere®), trastuzumab (Herceptin®), FU-LV/FL (5-fluorouracilo más leucovorina) y XELIRI (capecitabina (Xeloda®) más clorhidrato de irinotecán). De acuerdo con la condición del paciente, se pueden seleccionar por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos de la lista anterior, para combinarlos con gevokizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son paclitaxel y ramucirumab. En una forma de realización adicional, dicha combinación se usa para el tratamiento de segunda línea del cáncer gastroesofágico metastásico.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son un inhibidor del punto de control, donde preferentemente es un inhibidor de PD-1 o PD-L1, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y espertalizumab (PDR-001).

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son nivolumab. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es nivolumab plus e ipilimumab. En

otra forma de realización, dicha combinación se usa para el tratamiento de primera o segunda línea del cáncer gastroesofágico metastásico.

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer gástrico en un paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico. En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea del cáncer gástrico. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en el tratamiento del cáncer gástrico metastásico. En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento del cáncer gastroesofágico metastásico de segunda línea, en el que típicamente los pacientes tienen adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica localmente avanzado, no resecable o metastásico, típicamente, cáncer gástrico indiferenciado o de células no escamosas.

Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del melanoma. El término "melanoma" incluye "melanoma maligno" y "melanoma cutáneo" y, como se usa en el presente documento, se refiere a un tumor maligno que surge de un melanocito que se deriva de la cresta neural. Aunque la mayoría de los melanomas surgen en la piel, también pueden surgir de las superficies mucosas o en otros sitios a los que migran las células de la cresta neural. Como se usa en el presente documento, el término "melanoma" incluye melanoma primario, melanoma localmente avanzado, melanoma no resecable, melanoma mutado BRAF V600, melanoma mutante *NRAS*, melanoma metastásico (incluido melanoma mutado BRAF V600 no resecable o metastásico), melanoma refractario (incluido el melanoma mutante *BRAF* V600 recidivante o refractario (por ejemplo, donde dicho melanoma recidiva después del fracaso de la terapia combinada de BRAFi/MEKi, o es refractario a la terapia combinada de BRAFi/MEKi), melanoma resistente a fármacos contra el cáncer (incluido

melanoma mutante *BRAF* resistente al tratamiento combinado de BRAFi/MEKi) y/o melanoma refractario a la inmunooncología (IO).

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores, se pueden aplicar al tratamiento del melanoma. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 semanas. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente, preferentemente por vía intravenosa. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del melanoma, donde gevokizumab, o su fragmento funcional, se administra en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos. En una forma de realización, el agente quimioterapéutico es el agente de estándar de atención para el melanoma. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de temozolomida, nab–paclitaxel, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, vinblastina, aldesleucina (Proleukin®), cobimetinib (Cotellic®), Dacarbazina, Talimogene Laherparepvec (Imlygic®), (peg) interferón alfa–2b (Intron A®/Sylatron™), Trametinib (Mekinist®), Dabrafenib (Tafinlar®), Trametinib (Mekinist®) más Dabrafenib (Tafinlar®), pembrolizumab (Keytruda®), Nivolumab (Opdivo®), Ipilimumab (Yervoy®), Nivolumab (Opdivo®) más Ipilimumab (Yervoy®) y Vemurafenib (Zelboraf®). Otros medicamentos que se están desarrollando actualmente para el tratamiento del melanoma incluyen atezolizumab (Tecentriq®) y atezolizumab (Tecentriq®) más bevacizumab (Avastin®). De acuerdo con la condición del paciente, se pueden seleccionar por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos de la lista anterior, para combinarlos con gevokizumab.

Las inmunoterapias actualmente en desarrollo han comenzado a ofrecer un beneficio significativo para los pacientes con cáncer de melanoma, incluidos aquellos para quienes los tratamientos convencionales son ineficaces. Recientemente, el pembrolizumab (Keytruda®) y

el nivolumab (Opdivo®), dos inhibidores de la interacción PD–1/PD–L1, han sido aprobados para el uso en el melanoma. Sin embargo, los resultados indican que muchos pacientes tratados con inhibidores de PD–1 de agente único no se benefician adecuadamente con el tratamiento. La combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales normalmente mejoraría la eficacia del tratamiento. En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son nivolumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son ipilimumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, el agente quimioterapéutico, son nivolumab e ipilimumab.

10 En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es trametinib.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es Dabrafenib.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son trametinib y dabrafenib.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es Pembrolizumab.

15 En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es Atezolizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos es atezolizumab (Tecentriq®) más bevacizumab.

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en la prevención de la recurrencia o recaída del melanoma en un paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de

20 realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de primera línea del melanoma. En una forma de realización, se usa gevokizumab o un fragmento funcional de este, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea de melanoma. En una forma de realización, el
25 gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en el tratamiento del melanoma metastásico.

Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional.

Al igual que lo que se ha observado con respecto a IL–1 β en el desarrollo del cáncer de pulmón, es posible que IL–1 β desempeñe un papel similar en el desarrollo del melanoma.

30 Las células tumorales que expresan el precursor de IL–1 β deben activar primero la caspasa–1 para procesar el precursor inactivo en citoquina activa. La activación de caspasa–1 requiere

la autocatálisis de procaspasa-1 por el dominio de unión de nucleótido y el inflamasoma de proteína 3 (NLRP3) que contiene repeticiones ricas en leucina (Dinarello, C. A. (2009). *Ann Rev Immunol*, 27, 519–550). En las células de melanoma humano en estadio tardío, se observa IL-1 β activa de secreción espontánea a través de la activación constitutiva del inflamasoma NLRP3 (Okamoto, M. et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 285, 6477–6488). A diferencia de los monocitos sanguíneos humanos, estas células de melanoma no requieren estimulación exógena. En contraste, la funcionalidad NLRP3 en células de melanoma en estadio intermedio requiere la activación del receptor de IL-1 por IL-1 α para secretar IL-1 β activa. La secreción espontánea de IL-1 β de las células de melanoma se redujo mediante la inhibición de la caspasa-1 o el uso de ARN interferente pequeño dirigido contra el componente de inflamasoma ASC. Los sobrenadantes de los cultivos de células de melanoma mejoraron la quimiotaxis de los macrófagos y promovieron la angiogénesis *in vitro*, ambas, evitadas mediante el tratamiento previo de las células de melanoma con inhibidores del bloqueo del receptor de caspasas-1 o IL-1 (Okamoto, M. et al *The Journal of Biological Chemistry*, 285, 6477–6488). Además, en un cribado de muestras de tumor de melanoma humano, el número de copias mayor de 1000 para IL-1 β estuvo presente en 14 de 16 biopsias, mientras que ninguna expresó IL-1 α (Elaraj, D. M. et al, *Clinical Cancer Research*, 12, 1088–1096). Tomados en conjunto, estos hallazgos implican la autoinflamación mediada por IL-1, especialmente IL-1 β , como contribuyente al desarrollo y la progresión del melanoma humano.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo (por ejemplo, canakinumab o gevokizumab) para usar en el tratamiento y/o la prevención del melanoma en un paciente. En una forma de realización, el paciente tiene una proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) igual o superior a 2 mg/L o igual o superior a 4 mg/L.

En una forma de realización, se administran alrededor de 90 mg a alrededor de 450 mg de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo al paciente con melanoma por tratamiento, preferentemente cada dos, tres o cuatro semanas (mensualmente).

En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab. Preferentemente, se administran 300 mg de canakinumab mensualmente. Además, la segunda administración de canakinumab es separada como máximo por dos semanas, preferentemente, por dos semanas, de la primera administración. Asimismo, el canakinumab se administra por vía

subcutánea. Además, el canakinumab se administra en forma líquida contenida en una jeringa precargada, o como una forma liofilizada para la reconstitución.

En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β es gevokizumab (XOMA-052). Además, gevokizumab se administra por vía subcutánea o intravenosa.

- 5 Los datos surgidos de CANTOS son los que proporcionaron evidencia clínica por primera vez de la eficacia de una IL-1 β en el tratamiento del cáncer de pulmón, un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial. Además, el cáncer de pulmón tiene una inflamación concomitante activada o mediada en parte a través de la activación del inflamamasoma de la proteína del receptor de tipo Nod 3 (NLRP3), con la consiguiente producción local de
- 10 interleuquina-1 β . Es probable que el melanoma comparta mecanismos similares en términos de la participación de IL-1 β en el desarrollo del cáncer. Por lo tanto, es posible que un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, especialmente canakinumab, sea eficaz en el tratamiento del melanoma.

- Todas las enseñanzas descriptas en la presente solicitud con respecto al uso de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, especialmente canakinumab o
- 15 gevokizumab, particularmente con respecto al régimen de dosificación de canakinumab o gevokizumab, particularmente con respecto al nivel de hsCRP de los pacientes y su reducción por el tratamiento, particularmente con respecto al uso de hsCRP como biomarcador, en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de pulmón son igualmente aplicables o pueden ser
- 20 modificadas fácilmente por el experto en la técnica, en el tratamiento y/o la prevención del melanoma.

- En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento
- 25 del cáncer de vejiga. El término "cáncer de vejiga", como se usa en el presente documento, se refiere a carcinoma de células escamosas de la vejiga, adenocarcinoma de vejiga, carcinoma de células pequeñas de la vejiga y carcinoma urotelial (de células), es decir, carcinomas de la vejiga urinaria, el uréter, la pelvis renal y uretra. El término incluye referencias a las formas no invasivas musculares (NMI, conforme a sus siglas en inglés) o superficiales, así como a los
- 30 tipos invasivos musculares (MI, conforme a sus siglas en inglés). También se incluye en el término la referencia al cáncer de vejiga primario, cáncer de vejiga localmente avanzado,

cáncer de vejiga no resecable, cáncer de vejiga metastásico, cáncer de vejiga refractario, cáncer de vejiga recidivante y/o cáncer de vejiga resistente a fármacos contra el cáncer.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, que incluyen, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores, se pueden

5 aplicar al tratamiento del cáncer de vejiga. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se
10 administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía intravenosa.

Los regímenes de tratamiento del cáncer de vejiga incluyen terapia intravesical para los
15 estadios tempranos del cáncer de vejiga, así como quimioterapia, con y sin radioterapia.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional, para el uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, donde gevokizumab, o su fragmento funcional, se administra en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos.

En una forma de realización, el agente quimioterapéutico es el agente de estándar de atención
20 para el cáncer de vejiga. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de cisplatino, cisplatino más fluorouracilo (5-FU), mitomicina más 5-FU, gemcitabina más cisplatino, MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina (adriamicina), más cisplatino), CMV (cisplatino, metotrexato y vinblastina), carboplatino más paclitaxel o docetaxel, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, docetaxel, paclitaxel, doxorubicina, 5-FU,
25 metotrexato, vinblastina, ifosfamida, pemetrexed, tiotepa, valrubicina, atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®), durvalumab (Imfinzi®), pembrolizumab (Keytruda®) y nivolumab (Opdivo®).

De acuerdo con la condición del paciente, se pueden seleccionar por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos de la lista anterior, para
30 combinarlos con gevokizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son un inhibidor de punto de control, preferentemente un inhibidor de PD-1 o PD-L1, que se selecciona preferentemente

del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y espartalizumab (PDR-001).

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer de vejiga en un paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en el tratamiento de primera línea del cáncer de vejiga. En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea de cáncer de vejiga. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico.

Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer de próstata. El término "cáncer de próstata", como se usa en el presente documento, se refiere a adenocarcinoma acinar, adenocarcinoma ductal, cáncer de próstata de células escamosas, cáncer de próstata de células pequeñas, e incluye cáncer de próstata sensible a la privación de andrógenos/castración, cáncer de próstata resistente a la privación de andrógenos/castración, cáncer de próstata primario, cáncer de próstata localmente avanzado, cáncer de próstata no resecable, cáncer de próstata metastásico, cáncer de próstata refractario, cáncer de próstata recidivante y/o cáncer de próstata resistente a fármacos oncológicos.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores, se pueden aplicar al tratamiento del cáncer de próstata. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra

gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía intravenosa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer de próstata, donde el gevokizumab, o su fragmento funcional, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico. En una forma de realización, el agente quimioterapéutico es el agente de estándar de atención para el cáncer de próstata. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos se seleccionan de abiraterona, apalutamida, bicalutamida, cabazitaxel, degarelix, docetaxel, docetaxel más prednisona, enzalutamida (Xtandi®), flutamida, acetato de goserelina, acetato de leuprolida, cetoconazol, aminoglutetamida, clorhidrato de mitoxantrona, nilutamida, sipuleucel-T, dicloruro de radio 223, estramustina, rilimogene galvacirepvec/rilimogene glafolivec (PROSTVAC®), pembrolizumab (Keytruda®), pembrolizumab más enzalutamida.

De acuerdo con la condición del paciente, se pueden seleccionar por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos de la lista anterior, para combinarlos con gevokizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos es un inhibidor de punto de control, preferentemente un inhibidor de PD-1 o PD-L1, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y espatalizumab (PDR-001).

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer de próstata en un paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de primera línea del cáncer de próstata. En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea de cáncer de próstata. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, se usa en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer de mama. El término "cáncer de mama", como se usa en el presente documento, incluye cáncer de mama que surge en los conductos (carcinoma ductal, que incluye carcinoma ductal invasivo y carcinoma ductal *in situ* (DCIS, conforme a sus siglas en inglés)), las glándulas (carcinoma lobular, que incluye carcinoma lobular invasivo y carcinoma lobular *in situ* (LCIS, conforme a sus siglas en inglés)), cáncer de mama inflamatorio, angiosarcoma, e incluye, sin limitación, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno positivo (ER+), cáncer de mama positivo para el receptor de progesterona (PR+), cáncer de mama positivo para el receptor de herceptina (HER2+), cáncer de mama negativo para el receptor de herceptina (HER2-), cáncer de mama positivo para ER/negativo para HER2 y cáncer de mama triple negativo (TNBC; un cáncer de mama que es HER2-, ER- y PR-).

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores, se pueden aplicar al tratamiento del cáncer de mama. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía intravenosa.

Los regímenes de tratamiento del cáncer de mama incluyen la terapia intravesical para los primeros estadios del cáncer de mama, así como quimioterapia con y sin radioterapia.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer de mama, donde el gevokizumab, o su fragmento funcional, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico. En una forma de realización, el agente terapéutico, por ejemplo, el agente quimioterapéutico, es el agente de estándar de atención para el cáncer de mama. En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente

quimioterapéutico, se selecciona de abemaciclib, metotrexato, abraxano (formulación de nanopartículas estabilizada por albúmina de paclitaxel), ado–trastuzumab emtansina, anastrozol, pamidronato disodiorozol, capecitabina, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina clorhidrato, epirubicina clorhidrato, eribulina mesilato, exemestano, inyección de fluorouracilo, fulvestrant, clorhidrato de gemcitabina, acetato de goserelina, ixabepilona, ditosilato de lapatinib, letrozol, acetato de megestrol, metotrexato, maleato de neratinib, olaparib, paclitaxel, pamidronato disódico, tamoxifeno, tiotepa, toremifeno, sulfato de vinblastina, AC (clorhidrato de doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida) AC–T (clorhidrato de doxorubicina (adriamicina), ciclofosfamida y paclitaxel), CAF (ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (adriamicina) y fluorouracilo), CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo), FEC (fluorouracilo, epirubicina clorhidrato, ciclofosfamida), TAC (docetaxel (texotere), doxorubicina clorhidrato (adriamicina), ciclofosfamida), palbociclib, abemaciclib, ribociclib, everolimus, trastuzumab (Herceptin®), ado–trastuzumab emtansina (Kadcyla®), vorinostat (Zolinza®), romidepsina (Istodax®), chidamida (Epidaza®), panobinostat (Farydak®), belinostat (Beleodaq®, pxd101), ácido valproico (Depakote®, Depakene®, Stavzor®), mocetinostat (mgcd0103), abexinostat (pci–24781), entinostat (ms–275), pracinostat (sb939), resminostat (4sc–201), givinostat (itf2357), quisinostat (jnj–26481585), kevetnn, cudc–101, ar–42, tefinostat (chr–2835), chr–3996, 4sc202, cg200745, rocilinostat (acy–1215), sulforafano o un inhibidor del punto de control tal como nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab spartalizumab (PDR–001) e ipilimumab.

De acuerdo con la condición del paciente, se pueden seleccionar por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos de la lista anterior, para combinarlos con gevokizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son un inhibidor del punto de control, preferentemente un inhibidor de PD–1 o PD–L1, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y spartalizumab (PDR–001).

En una forma de realización preferida, el anticuerpo de IL–1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, preferentemente canakinumab o gevokizumab, se usa en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, en donde dicho agente es un inhibidor anti–Wnt, preferentemente Vantictumab. Esta forma de realización es particularmente útil en la inhibición de metástasis tumorales de mama.

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer de mama en una paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama. En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea de cáncer de mama. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de TNBC. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, adecuadamente gevokizumab o su fragmento funcional, adecuadamente canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer de páncreas.

Como se usa en este documento, el término "cáncer pancreático/de páncreas" se refiere a tumores endocrinos pancreáticos y exocrinos pancreáticos e incluye adenocarcinoma que surge del epitelio ductal pancreático, adecuadamente, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) o una neoplasia que surge de las células de los islotes pancreáticos, e incluye tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) tales como gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPomas y somatostatatomas. El cáncer de páncreas puede ser cáncer de páncreas primario, cáncer de páncreas localmente avanzado, cáncer de páncreas no resecable, cáncer de páncreas metastásico, cáncer de páncreas refractario y/o cáncer de páncreas resistente a fármacos contra el cáncer.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vías de administración y biomarcadores, se pueden aplicar al tratamiento del cáncer de páncreas. En una forma de realización, el canakinumab se administra en una dosis de 200 mg a 450 mg por tratamiento, en donde el canakinumab se administra preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o cada 4

semanas, preferentemente por vía subcutánea. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 90 mg a 200 mg por tratamiento, en donde se administra gevokizumab preferentemente cada 3 semanas o preferentemente mensualmente. En una forma de realización, gevokizumab se administra en una dosis de 120 mg cada 3 semanas o mensualmente, preferentemente por vía intravenosa.

En una forma de realización, la presente invención proporciona gevokizumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer de páncreas, donde el gevokizumab, o su fragmento funcional, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agente quimioterapéutico. En una forma de realización, el agente terapéutico, por ejemplo, el agente quimioterapéutico, es el agente de estándar de atención para el cáncer de páncreas. En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, el agente quimioterapéutico, se selecciona de nab–paclitaxel (formulación de nanopartículas estabilizada con albúmina de paclitaxel; Abraxane®), docetaxel, capecitabina, everolimus (Afinitor®), erlotinib clorhidrato (Tarceva®), sunitinib malato (Sutent®), fluorouracilo (5–FU), gemcitabina clorhidrato, irinotecán, mitomicina C, FOLFIRINOX (leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo, irinotecán clorhidrato y oxaliplatino), gemcitabina más cisplatino, gemcitabina más oxaliplatino, gemcitabina más nab–paclitaxel y OFF (oxaliplatino, fluorouracilo y leucovorina cálcica (ácido folínico)). De acuerdo con la condición del paciente, por lo menos uno, por lo menos dos o por lo menos tres agentes quimioterapéuticos puede seleccionarse de la lista anterior, para la combinación con gevokizumab.

En una forma de realización, el uno o más agentes terapéuticos son un inhibidor de punto de control, preferentemente un inhibidor de PD–1 o PD–L1, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y espatalizumab (PDR–001).

En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en la prevención de la recurrencia o recaída del cáncer de páncreas en un paciente después de que dicho cáncer se ha extirpado quirúrgicamente. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de primera línea del cáncer pancreático.

En una forma de realización, se usa gevokizumab o su fragmento funcional, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento de segunda o tercera línea del cáncer

pancreático. En una forma de realización, el gevokizumab o su fragmento funcional se usa, solo o preferentemente en combinación, en el tratamiento del cáncer pancreático metastásico. Las formas de realización descritas anteriormente para gevokizumab o su fragmento funcional son adecuadamente aplicables para canakinumab o su fragmento funcional del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye cáncer de pulmón, en un paciente. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo.

En un aspecto de esta invención, el canakinumab o su fragmento funcional se administra por vía intravenosa. En un aspecto de esta invención, el canakinumab o su fragmento funcional se administra preferentemente por vía subcutánea. Ambas vías de administración son aplicables a todas y cada una de las formas de realización relacionadas con canakinumab descritas en esta solicitud, excepto en formas de realización en las que se especifique la vía de administración.

En un aspecto de esta invención, se administra gevokizumab o su fragmento funcional por vía subcutánea. En un aspecto de esta invención, el gevokizumab o su fragmento funcional se administra preferentemente por vía intravenosa. Ambas vías de administración son aplicables a todas y cada una de las formas de realización relacionadas con gevokizumab descritas en esta solicitud, excepto en formas de realización en las que se especifique la vía de administración.

Canakinumab se puede administrar en una formulación reconstituida que comprende canakinumab en una concentración de 50–200 mg/ml, sacarosa 50–300 mM, histidina 10–50 mM y surfactante 0,01–0,1% y en donde el pH de la formulación es 5,5– 7,0. Canakinumab se puede administrar en una formulación reconstituida que comprende canakinumab en una concentración de 50–200 mg/ml, sacarosa 270 mM, histidina 30 mM y 0,06% de polisorbato 20 u 80, donde el pH de la formulación es 6,5.

Canakinumab también se puede administrar en una formulación líquida que comprende canakinumab en una concentración de 50–200 mg/ml, un sistema de tampón seleccionado del

grupo que consiste en citrato, histidina y succinato de sodio, un estabilizador seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, manitol, sorbitol, clorhidrato de arginina y un surfactante, y en donde el pH de la formulación es 5,5–7,0. Canakinumab también se puede administrar en una formulación líquida que comprende canakinumab en una concentración de 50–200 mg/ml, manitol 50–300 mM, histidina 10–50 mM y surfactante 0,01–0,1%, y en donde el pH de la formulación es 5,5– 7,0. Canakinumab también se puede administrar en una formulación líquida que comprende canakinumab en una concentración de 50–200 mg/ml, manitol 270 mM, histidina 20 mM y 0,04% de polisorbato 20 u 80, donde el pH de la formulación es 6,5.

Cuando se administra por vía subcutánea, el canakinumab se puede administrar al paciente en una forma líquida contenida en una jeringa precargada, o en forma liofilizada para su reconstitución.

En un aspecto, la presente invención proporciona proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) para usar como un biomarcador en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, por ejemplo, cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, con un inhibidor de IL–1 β , por ejemplo, anticuerpo de unión a IL–1 β o un fragmento funcional del anticuerpo. En general, los tipos de cáncer que tienen una base inflamatoria por lo menos parcial incluyen, sin limitación, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer de páncreas. De acuerdo con el trabajo previo que indica un fuerte componente inflamatorio para ciertos tipos de cáncer, los niveles de hsCRP en la población del ensayo CANTOS eran elevados al inicio entre los que fueron diagnosticados con cáncer de pulmón durante el seguimiento en comparación con aquellos que permanecieron libres de cualquier diagnóstico de cáncer (6,0 frente a 4,2 mg/L, P <0,001). Por lo tanto, el nivel de hsCRP es posiblemente relevante para determinar si un paciente con cáncer de pulmón diagnosticado, cáncer de pulmón no diagnosticado o con riesgo de desarrollar cáncer de pulmón debe tratarse con un inhibidor de IL–1 β , un anticuerpo de unión a IL–1 β o un fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización preferida, dicho anticuerpo de unión a IL–1 β o un fragmento del anticuerpo es canakinumab o su fragmento o gevokizumab o su fragmento. De manera similar, el nivel de hsCRP es posiblemente relevante para determinar si un paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, diagnosticado o no diagnosticado, debe tratarse con un

inhibidor de IL-1 β , un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización preferida, dicho anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab o gevokizumab.

Por lo tanto, la presente invención proporciona proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP)

5 para usar como un biomarcador en el tratamiento y/o la prevención de cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido cáncer de pulmón, en un paciente, con un inhibidor de IL-1 β , anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, donde dicho paciente es elegible para el tratamiento y/o la prevención si el nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) es igual o superior a 2 mg/L, o igual o superior a 3 mg/L, o igual
10 o superior a 4 mg/L, o igual o superior a 5 mg/L, o igual o superior a 6 mg/L, igual o superior a 7 mg/L, igual o superior superior a 8 mg/L, igual o superior a 9 mg/L, igual o superior a 10 mg/L, igual o superior a 12 mg/L, igual o superior a 15 mg/L, igual o superior a superior a 20 mg/L o igual o superior a 25 mg/L, evaluado antes de la administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización preferida, dicho
15 paciente tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 4 mg/L. En una forma de realización preferida, dicho paciente tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 6 mg/L. En una forma de realización preferida, dicho paciente tiene un nivel de hsCRP igual o superior a 10 mg/L.

En los análisis de dosis combinadas de canakinumab, en comparación con placebo, la relación de riesgo observada para el cáncer de pulmón entre aquellos que lograron reducciones de
20 hsCRP mayores que la mediana de valores de 1,8 mg/L a los 3 meses fue de 0,29 (IC del 95%: 0,17–0,51, P <0,0001), mejor que el efecto observado para aquellos que lograron reducciones de hsCRP menores que la mediana de valores (HR (relación de riesgo, conforme a sus siglas en inglés) 0,83, IC del 95%: 0,56–1,22, P = 0,34).

Así, en un aspecto, la presente invención se refiere al uso del grado de reducción de la hsCRP
25 como un biomarcador de pronóstico para guiar al médico a continuar o interrumpir el tratamiento de un inhibidor de IL-1 β , un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, especialmente canakinumab o gevokizumab. En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un inhibidor de IL-1 β , un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, en el tratamiento y/o la prevención de cáncer que
30 tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, incluido el cáncer de pulmón, en donde dicho tratamiento o prevención continúa cuando el nivel de hsCRP se reduce en por lo menos 0,8 mg/l, por lo menos 1 mg/l, por lo menos 1,2 mg/l, por lo menos 1,4 mg/l, por lo menos 1,6 mg/l,

por lo menos 1,8 mg/l, por lo menos 3 mg/l o por lo menos 4 mg/l, por lo menos 3 meses, preferentemente 3 meses después de la primera administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un inhibidor de IL-1 β , un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, en el tratamiento y/o la prevención del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, donde dicho tratamiento o prevención se interrumpe cuando el nivel de hsCRP se reduce en menos de 0,8 mg/l, menos de 1 mg/l, menos de 1,2 mg/l, menos de 1,4 mg/l, menos de 1,6 mg/l, menos de 1,8 mg/l, aproximadamente a los 3 meses desde el comienzo del tratamiento con una dosificación apropiada del anticuerpo de unión a IL-1 β o fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización adicional, la dosificación apropiada de canakinumab es 50 mg, 150 mg o 300 mg, que se administra cada 3 meses. En una forma de realización adicional, la dosificación apropiada de canakinumab es de 300 mg administrados dos veces durante un período de dos semanas, y luego cada tres meses. En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es canakinumab o su fragmento funcional, donde dicho canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o 200 mg mensuales. En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es gevokizumab o su fragmento funcional, donde dicho gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg o 120 mg cada 3 semanas o mensualmente.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso del nivel reducido de hsCRP como un biomarcador de pronóstico para guiar al médico a continuar o interrumpir el tratamiento de un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, especialmente canakinumab o gevokizumab. En una forma de realización, dicho tratamiento y/o prevención con el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo se continúa cuando el nivel de hsCRP se reduce por debajo de 10 mg/L, se reduce por debajo de 8 mg/L, se reduce por debajo de 5 mg/L, se reduce por debajo 3,5 mg/L, por debajo de 3 mg/L, por debajo de 2,3 mg/L, por debajo de 2 mg/L o por debajo de 1,8 mg/L, evaluado por lo menos 3 meses desde la primera administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización, dicho tratamiento y/o prevención con el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo se interrumpe cuando el nivel de hsCRP no se reduce por debajo de 3,5 mg/ml, por debajo de 3 mg/L, por debajo de 2,3 mg/L, por debajo 2 mg/L o por debajo de 1,8 mg/L, evaluado por lo menos 3 meses desde la primera

administración del anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo. En una forma de realización adicional, la dosificación apropiada es canakinumab 300 mg administrados dos veces durante un período de dos semanas, y luego, cada tres meses. En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es canakinumab o un fragmento funcional del anticuerpo, donde dicho canakinumab se administra en una dosis de 200 mg cada 3 semanas o 200 mg mensuales, o 300 mg mensuales. En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo es gevokizumab o su fragmento funcional, donde dicho gevokizumab se administra en una dosis de 60 mg a 90 mg, o 120 mg cada 3 semanas o mensualmente.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para usar en un paciente que lo necesita, en el tratamiento de un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, donde dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional se administra en una dosis suficiente para inhibir la angiogénesis en dicho paciente. Sin deseos de limitarse a la teoría, se presume que la inhibición de la vía de IL-1 β puede conducir a la inhibición o reducción de la angiogénesis, que es un evento clave para el crecimiento tumoral y la metástasis tumoral. Por lo tanto, en entornos clínicos, la inhibición de la angiogénesis puede medirse mediante la reducción del tumor, la ausencia de crecimiento tumoral (enfermedad estable), la prevención de la metástasis o el retraso de la metástasis. En general, el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial incluye, sin limitación, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), próstata cáncer, cáncer de vejiga, mieloma múltiple y cáncer de páncreas.

En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer de pulmón, especialmente NSCLC. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer de mama. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer gástrico. En una forma de realización, dicho cáncer es carcinoma renal. En una forma de realización, dicho cáncer es melanoma.

En una forma de realización, dicha dosis suficiente para inhibir la angiogénesis comprende un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para ser administrado en el rango de alrededor de 30 mg a alrededor de 750 mg por tratamiento, alternativamente 100 mg-600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente 150 mg-600 mg, 150 mg

a 450 mg, 150 mg a 300 mg, preferentemente 150 mg a 300 mg; alternativamente por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg, por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe cada tratamiento cada 2 semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas (mensualmente), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses). En una forma de realización, el rango de FÁRMACO de la invención es 90 mg a 450 mg. En una forma de realización, dicho FÁRMACO de la invención se administra mensualmente. En una forma de realización, dicho FÁRMACO de la invención se administra cada 3 semanas.

- 10 En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab, administrado en una dosis suficiente para inhibir la angiogénesis, donde dicha dosis se encuentra en el rango de alrededor de 100 mg a alrededor de 750 mg por tratamiento, alternativamente 100 mg–600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente 150 mg–600 mg, 150 mg a 450 mg, 150 mg a 300 mg, alternativamente por lo menos 150 mg, por lo menos 200 mg, por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con
- 15 cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe cada tratamiento cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas (mensualmente), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses). En una forma de realización, el paciente con cáncer de pulmón recibe canakinumab mensualmente.
- 20 En una forma de realización, el rango de dosis preferido de canakinumab es de 200 mg a 450 mg, más preferido de 300 mg a 450 mg, más preferido de 350 mg a 450 mg. En una forma de realización, el rango de dosis preferido de canakinumab es de 200 mg a 450 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización, la dosis preferida de canakinumab es de 200 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, la dosis preferida de canakinumab es de 200 mg mensuales. En una forma de realización, el canakinumab se administra por vía
- 25 subcutánea o intravenosa, preferentemente por vía subcutánea.

En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β es gevokizumab administrado en una dosis suficiente para inhibir la angiogénesis, en donde dicha dosis está en el rango de alrededor de 30 mg a alrededor de 450 mg por tratamiento, alternativamente 90 mg–450 mg,

30 90 mg a 360 mg, 90 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg; alternativamente 120 mg–450 mg, 120 mg a 360 mg, 120 mg a 270 mg, 120 mg a 180 mg, alternativamente 150 mg–450 mg, 150 mg a 360 mg, 150 mg a 270 mg, 150 mg a 180 mg; alternativamente 180 mg–450 mg, 180 mg a

360 mg, 180 mg a 270 mg; alternativamente por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg, por lo menos 240 mg, por lo menos 270 mg por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe tratamiento cada 2 semanas, cada 3 semanas, mensualmente, cada 6
5 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses). En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe por lo menos uno, preferentemente un tratamiento por mes. En una forma de realización, el rango preferido de gevokizumab es de 150 mg a 270 mg. En una forma de realización, el rango preferido de gevokizumab es de 60 mg a 180 mg, más
10 preferido, de 60 mg a 90 mg. En una forma de realización, el programa preferido es cada 3 semanas. En una forma de realización, el programa preferido es mensual. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 60 mg a 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 60 mg a 90 mg mensualmente. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe
15 gevokizumab en alrededor de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor de 270 mg, 120 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor de 270 mg, 120 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg
20 mensualmente. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 90 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 90 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg mensuales. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 120 mg mensualmente o cada 3 semanas. En una forma de realización, gevokizumab se administra por vía subcutánea o intravenosa, preferentemente por
25 vía intravenosa.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, que incluyen, sin limitación, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vías de administración y biomarcadores, se pueden aplicar a la forma de realización de la inhibición de la angiogénesis. En una forma de realización preferida, el anticuerpo de IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo se usa en
30 combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, en donde dicho agente es un inhibidor anti-Wnt, preferentemente Vantictumab.

Sin desear limitarse a la teoría, se presume que la inhibición de la vía de IL-1 β puede conducir a la inhibición o reducción de la metástasis tumoral. Hasta ahora no ha habido informes sobre los efectos de canakinumab en la metástasis. Los datos presentados en el ejemplo 3 demuestran que IL-1 β activa diferentes mecanismos prometastásicos en el sitio primario, en comparación con el sitio metastásico: la producción endógena de IL-1 β por las células de cáncer de mama promueve la transición epitelial a mesenquimal (EMT, conforme a sus siglas en inglés), la invasión, migración y la localización específica de órgano. Una vez que las células tumorales llegan al entorno óseo, el contacto entre las células tumorales y los osteoblastos o las células de la médula ósea aumenta la secreción de IL-1 β de los tres tipos de células. Estas altas concentraciones de IL-1 β provocan la proliferación del nicho metastásico óseo al estimular el crecimiento de células tumorales diseminadas, a metástasis manifiestas. Estos procesos prometastásicos se inhiben mediante la administración de tratamientos anti-IL-1 β , tales como canakinumab.

Por lo tanto, apuntar a IL-1 β con un anticuerpo de unión a IL-1 β representa un enfoque terapéutico novedoso para pacientes con cáncer en riesgo de progresar a metástasis, al prevenir la siembra de nuevas metástasis de tumores establecidos y retener células tumorales ya diseminadas en el hueso en un estado de latencia. Los modelos descriptos han sido diseñados para investigar la metástasis ósea y, aunque los datos muestran un fuerte vínculo entre la expresión de IL-1 β y la localización ósea, no excluye la participación de IL-1 β en la metástasis a otros sitios.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para usar en un paciente que lo necesita en el tratamiento de un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, donde dicho anticuerpo de unión a IL-1 β o su fragmento funcional se administra en una dosis suficiente para inhibir la metástasis en dicho paciente. En general, el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial incluye, entre otros, cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer de esófago), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, mieloma múltiple y cáncer de páncreas.

En una forma de realización, dicha dosis suficiente para inhibir la metástasis comprende un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo para ser administrado en el rango de alrededor de 30 mg a alrededor de 750 mg por tratamiento, alternativamente 100

mg–600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente 150 mg–600 mg, 150 mg a 450 mg, 150 mg a 300 mg, preferentemente 150 mg a 300 mg; alternativamente, por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg, por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con un cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe cada tratamiento cada 2 semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas (mensualmente), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses). En una forma de realización, el rango de FÁRMACO de la invención es de 90 mg a 450 mg. En una forma de realización, dicho FÁRMACO de la invención se administra mensualmente. En una forma de realización, dicho FÁRMACO de la invención se administra cada 3 semanas.

En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β es canakinumab administrado en una dosis suficiente para inhibir la metástasis, en donde dicha dosis está en el rango de alrededor de 100 mg a alrededor de 750 mg por tratamiento, alternativamente 100 mg–600 mg, 100 mg a 450 mg, 100 mg a 300 mg, alternativamente 150 mg–600 mg, 150 mg a 450 mg, 150 mg a 300 mg, alternativamente por lo menos 150 mg, por lo menos 200 mg, por lo menos 250 mg, por lo menos 300 mg por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe cada tratamiento cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas (mensualmente), cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses) En una forma de realización, el paciente con cáncer recibe canakinumab mensualmente. En una forma de realización, el rango de dosis preferido de canakinumab es de 200 mg a 450 mg, más preferido de 300 mg a 450 mg, más preferido de 350 mg a 450 mg. En una forma de realización, el rango de dosis preferido de canakinumab es de 200 mg a 450 mg cada 3 semanas o mensualmente. En una forma de realización, la dosis preferida de canakinumab es de 200 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, la dosis preferida de canakinumab es de 200 mg mensuales. En una forma de realización, el canakinumab se administra por vía subcutánea o intravenosa, preferentemente por vía subcutánea.

En una forma de realización, el anticuerpo de unión a IL-1 β es gevokizumab, administrado en una dosis suficiente para inhibir la metástasis, donde dicha dosis está en el rango de alrededor de 30 mg a alrededor de 450 mg por tratamiento, alternativamente 90 mg–450 mg, 90 mg a 360 mg, 90 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg; alternativamente 120 mg–450 mg, 120 mg a 360 mg, 120 mg a 270 mg, 120 mg a 180 mg, alternativamente 150 mg–450 mg, 150 mg a 360 mg,

150 mg a 270 mg, 150 mg a 180 mg; alternativamente 180 mg–450 mg, 180 mg a 360 mg, 180 mg a 270 mg; alternativamente por lo menos 150 mg, por lo menos 180 mg, por lo menos 240 mg, por lo menos 270 mg por tratamiento. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe

5 tratamiento cada 2 semanas, cada 3 semanas, mensualmente, cada 6 semanas, bimensualmente (cada 2 meses) o trimestralmente (cada 3 meses). En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, incluido el cáncer de pulmón, recibe por lo menos uno, preferentemente un tratamiento por mes. En una forma de realización, el rango preferido de gevokizumab es de 150 mg a 270 mg.

10 En una forma de realización, el rango preferido de gevokizumab es de 60 mg a 180 mg, más preferido de 60 mg a 90 mg. En una forma de realización, el programa preferido es cada 3 semanas. En una forma de realización, el programa preferido es mensual. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 60 mg a 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 60 mg a 90 mg mensualmente. En una forma de

15 realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor de 270 mg, 120 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente con cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial recibe gevokizumab en alrededor de 90 mg a alrededor de 360 mg, 90 mg a alrededor

20 de 270 mg, 120 mg a 270 mg, 90 mg a 180 mg, 120 mg a 180 mg, 120 mg o 90 mg mensualmente. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 90 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg cada 3 semanas. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 90 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg mensuales. En una forma de realización, el paciente recibe gevokizumab 120 mg mensualmente o cada 3 semanas. En una forma de

25 realización, gevokizumab se administra por vía subcutánea o intravenosa, preferentemente por vía intravenosa.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo de unión a IL-1 β o un fragmento funcional del anticuerpo, preferentemente gevokizumab o su fragmento funcional o canakinumab o su fragmento funcional, para usar en el tratamiento del cáncer en un paciente,

30 en donde el nivel de hsCRP se ha reducido a por lo menos 30%, preferentemente por lo menos 40%, preferentemente por lo menos 50% en comparación con el nivel de referencia (antes del tratamiento), o se ha reducido a menos de 10 mg/L, menos de 7 mg/L, o menos de 5 mg/L, a

6 meses, o a los 3 meses, o a un mes después de la primera administración de FÁRMACO de la invención. Preferentemente, el canakinumab o su fragmento funcional se administra en 200–450 mg, preferentemente 200 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas, preferentemente por vía subcutáneas. Preferentemente, el gevokizumab o su fragmento funcional se administra en
 5 30 a 120 mg, preferentemente de 60 a 90 mg cada 3 semanas o cada 4 semanas, preferentemente por vía intravenosa.

Todos los usos divulgados a lo largo de esta solicitud, incluidos, entre otros, dosis y regímenes de dosificación, combinaciones, vía de administración y biomarcadores se pueden aplicar a la forma de realización de la inhibición de metástasis. En una forma de realización preferida, el
 10 anticuerpo de IL–1 β o un fragmento funcional del anticuerpo se usa en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, en donde dicho agente es un inhibidor anti–Wnt, preferentemente Vantictumab.

Se sabe que IL–1 β impulsa la inducción de la expresión génica de una diversidad de citoquinas proinflamatorias, tales como IL–6 y TNF– α . En el ensayo CANTOS, se observó que la
 15 administración de canakinumab se asoció con reducciones dependientes de la dosis en IL–6, del 25 al 43 por ciento (todos los valores de $P < 0,0001$). Por lo tanto, la presente solicitud proporciona un inhibidor de IL–6 para el uso en el tratamiento y/o la prevención de cáncer que tiene por lo menos una base inflamatoria parcial, que incluye, sin limitación, cáncer de pulmón.

En algunas formas de realización, el inhibidor de IL–6 se selecciona del grupo que consiste en:
 20 oligonucleótidos antisentido contra IL–6, anticuerpos contra IL–6 tales como siltuximab (Sylvant®), sirukumab, clazakizumab, olokizumab, elsilimomab, gerilimzumab, WBP216 (también conocido como MEDI 5117), o su fragmento, EBI–031 (Eleven Biotherapeutics), FB–704A (Fountain BioPharma Inc), OP–R003 (Vaccinex Inc), IG61, BE–8, PPV–06 (Peptinov), SBP002 (Solbec), Trabectedin (Yondelis®), C326/AMG–220, olamkicept, PGE1 y sus
 25 derivados, PGI2 y sus derivados, y ciclofosfamida. Otra forma de realización de la presente invención proporciona un inhibidor del receptor de IL–6 (IL–6R) (CD126) para usar en el tratamiento y/o la prevención del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, incluido el cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el inhibidor de IL–6R se selecciona del grupo que consiste en: oligonucleótidos antisentido contra IL–6R, tocilizumab
 30 (Actemra®), sarilumab (Kevzara®), vobarilizumab, PM1, AUK12–20, AUK64–7, AUK146–15, MRA, satralizumab, SL–1026 (SomaLogic), LTA–001 (Common Pharma), BCD–089 (Biocad Ltd), APX007 (Apexigen/Epitomics), TZLS–501 (Novimmune), LMT–28, anticuerpos anti–IL–

6R descriptos en WO2007143168 y WO2012118813, Madindoline A, Madindoline B y AB-227-NA.

En un aspecto, la presente aplicación proporciona un inhibidor de IL-6 en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos para usar en el tratamiento del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial. En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son un inhibidor del punto de control. En una forma de realización, dicho inhibidor del punto de control es un inhibidor de PD-1 o PD-L1 seleccionado preferentemente del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab y espatalizumab (PDR-001).

En una forma de realización, el uno o más agentes quimioterapéuticos son la quimioterapia de estándar de atención para un cáncer definido que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, que se selecciona preferentemente de cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer gástrico (incluido el cáncer esofágico), carcinoma de células renales (RCC), cáncer de mama, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, AML, mieloma múltiple y cáncer de páncreas.

Como se usa en este documento, canakinumab se define con el número INN 8836, y tiene la siguiente secuencia:

Cadena ligera:

```

1 EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASQSIG SSLHWYQQKP DQSPKLLIKY ASQSFSGVPS
61 RFSGSGSGTD FTLTINSLEA EDAAAYYCHQ SSSLPFTFGP GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP
121 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT
181 LSKADYEKKH VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGECS*
```

Cadena pesada:

```

1 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS VYGMNWRQA PGKGLEWVAI IWYDGDNQYY
61 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNGLRAED TAVYYCARDL RTGPFDYWGQ GTLVTVSSAS
121 TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL
181 YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVPEKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS
241 VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT
361 KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
421 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK*
```

Como se usa en esta memoria, gevokizumab, que se define con el número INN 9310, tiene la siguiente secuencia:

Cadena pesada:

```

QVQLQESGPG LVKPSQTLST TCSFSGFSLT TSGMGVGWIR QPSGKGLEWL 50
AHIWWDGDES YNPSTLKSRLT ISKDTSKNQV SLKITSVTAA DTAVYFCARN 100
RYDPPWFVDW GQGTLLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT 200
```

YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL 250
 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR 300
 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL 350
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD 400
 5 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG 445

Cadena ligera:

DIQMTQSTSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLSWYQQKP GKAVKLLIYY 50
 TSKLHSGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQQ EDFATYFCLQ GKMLPWTFGQ 100
 10 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Un anticuerpo, como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que tiene la
 forma biológica natural de un anticuerpo. Dicho anticuerpo es una glicoproteína y consiste en
 15 cuatro polipéptidos: dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, unidas
 para formar una molécula en forma de "Y". Cada cadena pesada está compuesta por una
 región variable de cadena pesada (VH) y una región constante de cadena pesada. La región
 constante de cadena pesada está compuesta por tres o cuatro dominios constantes (CH1,
 CH2, CH3 y CH4, de acuerdo con la clase de anticuerpo o el isotipo). Cada cadena ligera se
 20 compone de una región variable de cadena ligera (VL) y una región constante de cadena ligera,
 que tiene un dominio, CL. La papaína, una enzima proteolítica, divide la forma "Y" en tres
 moléculas separadas, dos llamados fragmentos "Fab" (Fab = fragmento de unión al antígeno)
 y uno llamado fragmento "Fc" (Fc = fragmento cristalizante). Un fragmento Fab consiste en
 toda la cadena ligera y parte de la cadena pesada. Las regiones VL y VH se encuentran en las
 25 puntas de la molécula de anticuerpo en forma de "Y". La VL y la VH tienen cada una tres
 regiones determinantes de complementariedad (CDR).

Por "anticuerpo de unión a IL-1 β " se entiende cualquier anticuerpo capaz de unirse a IL-1 β
 específicamente y, en consecuencia, inhibir o modular la unión de IL-1 β a su receptor y,
 además, en consecuencia, inhibir la función de IL-1 β . Preferentemente, un anticuerpo de unión
 30 a IL-1 β no se une a IL-1 α .

Preferentemente, un anticuerpo de unión a IL-1 β incluye:

(1) un anticuerpo que comprende tres CDR de VL que tienen las secuencias de
 aminoácidos RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 1), ASQSFS (SEQ ID NO: 2) y HQSSSLP (SEQ ID
 NO: 3) y tres CDR de VH que tienen las secuencias de aminoácidos VYGMN (SEQ ID NO: 5),
 35 IIWYDGDNQYYADSVKG (SEQ ID NO: 6) y DLRTGP (SEQ ID NO: 7);

- (2) un anticuerpo que comprende tres CDR de VL que tienen las secuencias de aminoácidos RASQDISNYLS (SEQ ID NO: 9), YTSKLHS (SEQ ID NO: 10) y LQGKMLPWT (SEQ ID NO: 11), y tres CDR de VH que tienen las secuencias de aminoácidos TSGMGVG (SEQ ID NO: 13), HIWWDGDESYNPSLK (SEQ ID NO: 14) y NRYDPPWFVD (SEQ ID NO: 15); y
- (3) un anticuerpo que comprende las seis CDR que se describen en (1) o (2), donde una o más de las secuencias de CDR, preferentemente, como máximo dos de las CDR, preferentemente solo una de las CDR, difieren por un aminoácidos, de las correspondientes secuencias descritas en (1) o (2), respectivamente.
- 10 Preferentemente, un anticuerpo de unión a IL-1 β incluye:
- (1) un anticuerpo que comprende tres CDR de VL que tienen las secuencias de aminoácidos RASQSIGSSLH (SEQ ID NO: 1), ASQSFS (SEQ ID NO: 2) y HQSSSLP (SEQ ID NO: 3) y que comprende la VH que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 8;
- 15 (2) un anticuerpo que comprende la VL que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 4 y que comprende tres CDR de VH que tienen las secuencias de aminoácidos VYGMN (SEQ ID NO: 5), IIWYDGDNQQYADSVKG (SEQ ID NO: 6) y DLRTGP (SEQ ID NO: 7);
- (3) un anticuerpo que comprende tres CDR de VL que tienen las secuencias de aminoácidos RASQDISNYLS (SEQ ID NO: 9), YTSKLHS (SEQ ID NO: 10) y LQGKMLPWT (SEQ ID NO: 11) y que comprende la VH que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 16;
- 20 (4) un anticuerpo que comprende la VL que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 12, y que comprende tres CDR de VH que tienen las secuencias de aminoácidos TSGMGVG (SEQ ID NO: 13), HIWWDGDESYNPSLK (SEQ ID NO: 14) y NRYDPPWFVD (SEQ ID NO: 15);
- 25 (5) un anticuerpo que comprende tres CDR de VL y la secuencia de VH que se describe o bien en (1) o (3), donde una o más de las secuencias de CDR de VL, preferentemente como máximo dos de las CDR, preferentemente solo una de las CDR, difieren por un aminoácido, de las correspondientes secuencias descritas en (1) o (3), respectivamente, y donde la
- 30 secuencia de VH es por lo menos 90% idéntica a la correspondiente secuencia descrita en (1) o (3), respectivamente; y

(6) un anticuerpo que comprende la secuencia de VL y tres CDR de VH como se describe en (2) o (4), donde la secuencia de VL es por lo menos 90% idéntica a la correspondiente secuencia descrita en (2) o (4), respectivamente, y donde una o más de las secuencias de CDR de VH, preferentemente como máximo dos de las CDR, preferentemente solo una de las CDR, difieren por un aminoácido, de las correspondientes secuencias descritas en (2) o (4), respectivamente.

Preferentemente, un anticuerpo de unión a IL-1 β incluye:

(1) un anticuerpo que comprende la VL que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 4 y que comprende la VH que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 8;

(2) un anticuerpo que comprende la VL que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 12, y que comprende la VH que tiene la secuencia de aminoácidos especificada en SEQ ID NO: 16; y

(3) un anticuerpo descrito en (1) o (2), donde la región constante de la cadena pesada, la región constante de la cadena ligera, o ambas, se han cambiado a un isotipo diferente en comparación con canakinumab o gevokizumab.

Preferentemente, un anticuerpo de unión a IL-1 β incluye:

(1) Canakinumab (SEQ ID NO: 17 y 18); y

(2) Gevokizumab (SEQ ID NO: 19 y 20).

Un anticuerpo de unión a IL-1 β como se definió anteriormente tiene secuencias de CDR sustancialmente idénticas o idénticas a las de canakinumab o gevokizumab. Por lo tanto, se une al mismo epítipo en IL-1 β , y tiene una afinidad de unión similar a la de canakinumab o gevokizumab. Las dosis clínicas pertinentes y los regímenes de dosificación establecidos para canakinumab o gevokizumab como terapéuticamente eficaces en el tratamiento del cáncer, especialmente el cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial, serían aplicables a otros anticuerpos de unión a IL-1 β .

Además o alternativamente, un anticuerpo de IL-1 β se refiere a un anticuerpo que es capaz de unirse a IL-1 β específicamente, con afinidad en el rango similar al de canakinumab o gevokizumab. El K_d para canakinumab en el documento WO2007/050607 está referenciado con 30,5 pM, mientras que el K_d para gevokizumab es 0,3 pM. Así, la afinidad en el rango similar se refiere a entre alrededor de 0,05 pM y 300 pM, preferentemente 0,1 pM a 100 pM.

Aunque ambos se unen a IL-1 β , canakinumab inhibe directamente la unión al receptor de IL-1, mientras que gevokizumab es un inhibidor alostérico. No evita que IL-1 β se una al receptor, pero evita la activación del receptor. Preferentemente, un anticuerpo de IL-1 β tiene la afinidad de unión en el rango similar al canakinumab, preferentemente en el rango de 1 pM a 300 pM, preferentemente en el rango de 10 pM a 100 pM, donde preferentemente dicho anticuerpo inhibe directamente la unión. Preferentemente, un anticuerpo de IL-1 β tiene la afinidad de unión en el rango similar al gevokizumab, preferentemente en el rango de 0,05 pM a 3 pM, preferentemente en el rango de 0,1 pM a 1 pM, en donde preferentemente dicho anticuerpo es un inhibidor alostérico.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "fragmento funcional" de un anticuerpo como se usa aquí se refiere a porciones o fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, IL-1 β). Los ejemplos de fragmentos de unión incluidos en el término "fragmento funcional" de un anticuerpo incluyen Fv monocatenario (scFv), un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios V_L, V_H, CL y CH1; un fragmento F(ab)₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente de disulfuro en la región de bisagra; un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward et al., 1989), que consiste en un dominio V_H; y una región determinante de complementariedad aislada (CDR); y una o más CDR dispuestas en andamios de péptidos que pueden ser más pequeños, más grandes, o plegarse de manera diferente, a un anticuerpo típico.

El término "fragmento funcional" también podría referirse a uno de los siguientes:

- dímeros biespecíficos de Fv monocatenarios (PCT/US92/09965).
- "diacuerpos" o "triacuerpos", fragmentos multivalentes o multiespecíficos contruidos por fusión génica (Tomlinson I & Hollinger P (2000) *Methods Enzymol.* 326: 461–79; W094113804; Holliger P y col., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444–48).
- scFv genéticamente fusionado con el mismo anticuerpo o con uno diferente (Coloma MJ & Morrison SL (1997) *Nature Biotechnology*, 15 (2): 159–163).
- scFv, diacuerpo o anticuerpo de dominio fusionado a una región Fc.
- scFv fusionado con el mismo anticuerpo o uno diferente.

- Las moléculas de Fv, scFv o diacuerpo pueden estabilizarse mediante la incorporación de puentes de disulfuro que unen los dominios VH y VL (Reiter, Y. et al, (1996) Nature Biotech, 14, 1239–1245).

- También se pueden fabricar minicuerpos que comprenden un scFv unido a un dominio CH3 (Hu, S. et al, (1996) Cancer Res., 56, 3055–3061).

- Otros ejemplos de fragmentos de unión son Fab', que difiere de los fragmentos Fab por la adición de algunos residuos en el término carboxilo del dominio CH1 de la cadena pesada, incluidas una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo, y Fab'-SH, que es un fragmento Fab' en el que los residuos cisteína de los dominios constantes portan un grupo tiol libre.

Típica y preferentemente, un fragmento funcional de un anticuerpo de unión a IL-1 β es una porción o un fragmento de un "anticuerpo de unión a IL-1 β " como se definió anteriormente.

Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente; sin embargo, no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLO

El siguiente Ejemplo se expone con el objetivo de ayudar en la comprensión de la invención, pero no pretende limitar su alcance de ninguna manera, y no debe interpretarse de tal modo.

EJEMPLO 1.

Un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia y la seguridad de canakinumab frente al placebo como terapia complementaria en sujetos adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en estadios II–IIIA y IIIB (T> 5 cm N2) completamente resecado (R0).

El objetivo de este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III es evaluar la eficacia y la seguridad del canakinumab como terapia complementaria, siguiendo el estándar de atención para sujetos con NSCLC completamente resecado (R0) AJCC/UICC v. 8 estadios II –IIIA y estadio IIIB (T> 5 cm N2).

Diseño del estudio.

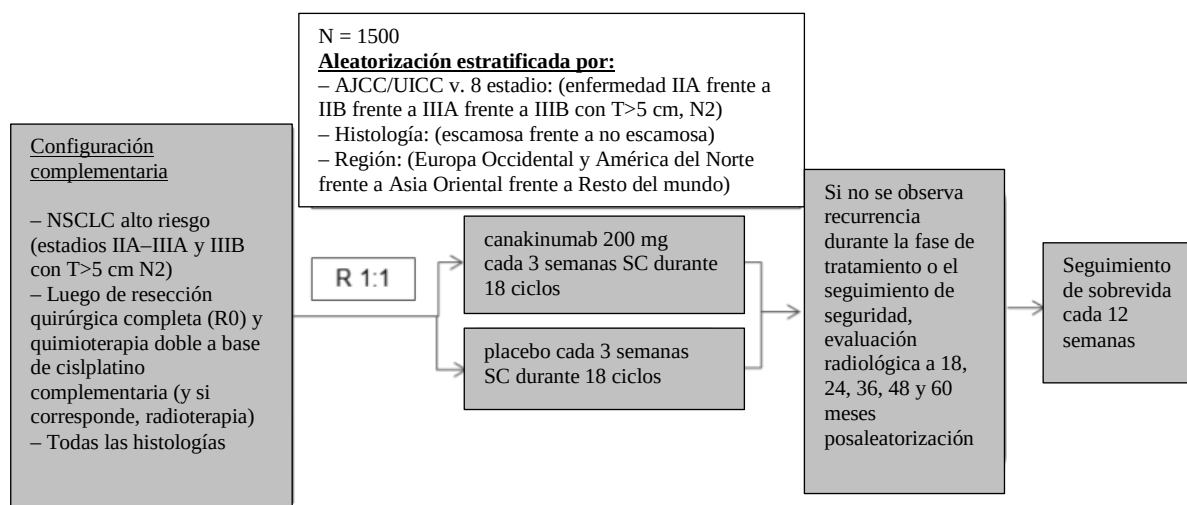
Este estudio de fase III CACZ885T2301 inscribirá sujetos adultos con enfermedad de NSCLC completamente resecado (R0), AJCC/UICC v. 8 estadios II–IIIA y IIIB (T> 5 cm y N2). Los sujetos completarán tratamientos complementarios del estándar de atención para su NSCLC,

incluida la quimioterapia a base de cisplatino y la radioterapia mediastínica (si corresponde), antes del cribado o la aleatorización para este estudio. Los sujetos pueden ser cribados después de someterse a una resección quirúrgica completa de su NSCLC y tener el estado R0 confirmado (márgenes negativos en la revisión patológica), después de completar la quimioterapia doble a base de cisplatino complementaria, si corresponde (y, si corresponde, la radioterapia para la enfermedad en estadio IIIA N2 o IIIB N2), y después de cumplir con todos los criterios de ingreso. Los sujetos no deben haber recibido quimioterapia o radioterapia neocomplementaria preoperatoria para alcanzar el estado R0. Aproximadamente 1500 sujetos serán aleatorizados 1: 1 a canakinumab o placebo correspondiente.

10 Régimen de dosificación.

El estudio es doble ciego. Todos los sujetos elegibles serán aleatorizados a uno de los siguientes dos brazos de tratamiento, en una relación de 1:1:

- Canakinumab 200 mg s. c. en el día 1 de cada ciclo de 21 días, durante 18 ciclos.
- Placebo s. c. en el día 1 de cada ciclo de 21 días, durante 18 ciclos.



La aleatorización se estratificará según el estadio AJCC/UICC v. 8: IIA frente a IIIB frente a IIIA frente a IIIB, con enfermedad T> 5 cm, N2; histología: escamosa frente a no escamosa; y Región: Europa occidental y América del Norte frente a Asia oriental frente a Resto del mundo (RoW). Los sujetos continuarán su tratamiento asignado hasta que completan 18 ciclos o experimenten cualquiera de los siguientes: recurrencia de la enfermedad según lo determine

el investigador, toxicidad inaceptable que impida el posterior tratamiento, interrupción del tratamiento a criterio del investigador o sujeto, o muerte o pérdida de seguimiento, lo que ocurra primero. Se postula que la duración de un año del tratamiento complementario proporcionará un beneficio aceptable en sujetos que tienen un riesgo intermedio o alto de desarrollar recurrencia de la enfermedad. Si no se observa la recurrencia de la enfermedad durante la fase de tratamiento, los sujetos serán seguidos hasta la recurrencia de la enfermedad, la retirada del consentimiento del sujeto, la pérdida del seguimiento del sujeto, la muerte, o la terminación del estudio por el patrocinador durante hasta cinco años. Todos los sujetos que interrumpen el tratamiento del estudio serán seguidos cada 12 semanas para la sobrevida, hasta el análisis final de sobrevida general (OS) o la muerte, pérdida del seguimiento, o retirada del consentimiento para el seguimiento de sobrevida.

El estándar de atención incluye la resección completa del NSCLC, con márgenes libres de cáncer. Se requieren cuatro ciclos de quimioterapia doble a base de cisplatino para todos los sujetos con enfermedad en estadio IIB–IIIA y IIIB ($T > 5$ cm N2) (excepto si no se tolera, en cuyo caso, se requieren por lo menos 2 ciclos de quimioterapia complementaria); se recomienda la quimioterapia, pero no es obligatoria para el estadio IIA con T (> 4 – 5 cm). Se sugiere la radioterapia a los ganglios mediastínicos, pero no se requiere para todos los sujetos con enfermedad en estadio IIIA N2 y IIIB ($T > 5$ cm N2). Todos los sujetos deben haber tenido una resección quirúrgica completa del NSCLC para ser elegibles para ingresar al estudio; y los márgenes deben revisarse patológicamente y documentarse como negativos. Se harán comparaciones entre los brazos para determinar la eficacia: DFS, OS, LCSS y medidas de calidad de vida (EQ–5D–5L y EORTC QLQ–C30/LC13), y la seguridad.

La detección de la primera recurrencia de la enfermedad se realizará mediante una evaluación clínica que incluye un examen físico y mediciones radiológicas del tumor según lo determine el investigador. En caso de evidencia radiológica no concluyente, se debe realizar una biopsia para confirmar la recurrencia. Se requieren las siguientes evaluaciones en el cribado/inicio: TC (tomografía computada) o IRM (resonancia magnética) de tórax, abdomen y pelvis, resonancia magnética cerebral y exploración ósea de todo el cuerpo, si está clínicamente indicado. Las evaluaciones de imágenes subsiguientes se realizarán cada 12 semanas (± 7 días) durante el primer año (fase de tratamiento) después del Ciclo 1, Día 1, luego, cada 26 semanas durante los años dos y tres, y anualmente, durante los años cuatro y cinco (fase de vigilancia postratamiento). Los intervalos entre las evaluaciones de imágenes en todas las fases del

estudio deben respetarse como se describió anteriormente, independientemente de si el tratamiento del estudio se suspende temporalmente o se suspende en forma permanente antes de la última administración de dosis programada en el Ciclo 18 Día 1, o si se realizan evaluaciones no programadas. Si un sujeto interrumpe el tratamiento del estudio por razones distintas de la recurrencia, las evaluaciones de recurrencia deben continuar conforme a las visitas programadas hasta la recurrencia de la enfermedad, la retirada del consentimiento del sujeto, la pérdida de seguimiento del sujeto, la muerte, o la terminación del estudio por el patrocinador.

Objetivo primario y objetivo secundario clave:

Objetivo primario.

El objetivo principal es comparar la sobrevida libre de enfermedad (DFS) en los brazos de canakinumab frente a placebo según lo determinado por la evaluación del investigador local.

Hipótesis estadística, modelo y método de análisis.

Asumiendo el modelo de riesgo proporcional para DFS, las siguientes hipótesis estadísticas serán evaluadas para abordar el objetivo de eficacia primario:

H01 (hipótesis nulas): $\Theta_1 \geq 0$ frente a Ha1 (hipótesis alternativas): $\Theta_1 < 0$

donde Θ_1 es la relación de riesgo logarítmico de DFS en el brazo de canakinumab (en investigación) frente al brazo de placebo (control).

El análisis de eficacia primaria para evaluar esta hipótesis y comparar los dos grupos de tratamiento consistirá en una prueba de rango log estratificada con un nivel general de significación unilateral de 2,5%. La estratificación se sustentará en los siguientes factores de estratificación de aleatorización: AJCC/UICC v. 8 estadio IIA frente a IIB frente a IIIA frente a IIIB con enfermedad T > 5 cm N2; histología: escamosa frente a no escamosa; y región: Europa occidental y América del Norte frente a Asia oriental frente a Resto del mundo (RoW, conforme a sus siglas en inglés). La relación de riesgo para DFS se calculará, junto con su intervalo de confianza del 95%, a partir de un modelo Cox estratificado utilizando los mismos factores de estratificación que para la prueba de rango log.

Objetivo secundario clave.

El objetivo secundario clave es determinar si el tratamiento con canakinumab prolonga la sobrevida general OS en comparación con el brazo de placebo. OS se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Si no se sabe que un sujeto ha muerto, entonces OS será censada en la última fecha en que se sabe

que el sujeto estaba vivo (en la fecha límite o antes). Suponiendo un modelo de riesgos proporcionales para OS, las siguientes hipótesis estadísticas se evaluarán solo si DFS es estadísticamente significativa:

H02 (hipótesis nulas): $\Theta_2 \geq 0$ frente a Ha2 (hipótesis alternativas): $\Theta_2 < 0$

- 5 donde Θ_2 es la relación de riesgo logarítmico de OS en el brazo de canakinumab (en investigación) frente al brazo de placebo (control). El análisis para evaluar estas hipótesis consistirá en una prueba estratificada de rango log, con un nivel general de significación unilateral de 2,5%. La estratificación se sustentará en los siguientes factores de estratificación de aleatorización: AJCC/UICC v. 8 estadio IIA frente a IIB frente a IIIA frente a IIIB, enfermedad
- 10 T > 5 cm N2; histología: escamosa frente a no escamosa; y región: Europa occidental y América del Norte frente a Asia oriental frente a Resto del mundo (RoW).

La distribución de OS se estimará utilizando el método de Kaplan–Meier, y se presentarán curvas de Kaplan–Meier, medianas e intervalos de confianza del 95% de las medianas, para cada grupo de tratamiento. La relación de riesgo para OS se calculará, junto con su intervalo

15 de confianza del 95%, utilizando un modelo estratificado de Cox.

Objetivos secundarios.

1. Comparar la sobrevida específica del cáncer de pulmón en el brazo de canakinumab frente al brazo de placebo:

La sobrevida específica del cáncer de pulmón (LCSS) se define como el tiempo desde la fecha

20 de aleatorización hasta la fecha de muerte por cáncer de pulmón. Los análisis se sustentarán en la población FAS según el grupo de tratamiento aleatorizado y los estratos asignados en la aleatorización. La distribución de LCSS se estimará utilizando el método de Kaplan–Meier, y se presentarán curvas de Kaplan–Meier, medianas de Kaplan–Meier e intervalos de confianza del 95% de las medianas, para cada grupo de tratamiento. La relación de riesgo para LCSS

25 se calculará, junto con su intervalo de confianza del 95%, utilizando un modelo Cox estratificado.

2. Caracterizar el perfil de seguridad de canakinumab:

Frecuencia de AE (eventos adversos, conforme a sus siglas en inglés), ECG (electrocardiograma) y anomalías de laboratorio.

30 3. Caracterizar la farmacocinética de la terapia con canakinumab:

Perfiles de concentración sérica–tiempo de canakinumab y parámetros PK individuales apropiados sobre la base del modelo PK poblacional.

4. Caracterizar la prevalencia e incidencia de inmunogenicidad (anticuerpos antifármacos, ADA) de canakinumab:

Concentraciones séricas de anticuerpos contra canakinumab.

5. Evaluar el efecto de canakinumab frente al placebo en PRO (EORTC QLQ-C30 con QLQ-LC13 incorporado y EQ-5D) incluyendo el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud.

El tiempo hasta las puntuaciones definitivas de 10 puntos de síntomas de deterioro de dolor, tos y disnea según el cuestionario QLQ-LC13 son variables PRO primarias de interés. El tiempo hasta el deterioro definitivo en el estado de salud global/QoL, falta de aliento y dolor según QLQ-C30 junto con las utilidades derivadas de EQ-5D-5L son variables PRO secundarias de interés.

El cuestionario de calidad de vida central de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer EORTC-QLQC30 (versión 3.0) y su módulo específico de cáncer de pulmón QLQLC13 (versión 1.0) se utilizará para recopilar datos sobre el funcionamiento del sujeto, síntomas relacionados con la enfermedad, calidad de vida relacionada con la salud y estado de salud. El EQ-5D-5L se usará con el propósito de calcular las utilidades que se pueden usar en estudios económicos de salud. El EORTC QLQ-C30/LC13 y el EQ-5D-5L son medidas confiables y válidas que se usan con frecuencia en ensayos clínicos de sujetos con cáncer de pulmón, y que se usaron previamente en el entorno complementario (Bezjak et al 2008).

EJEMPLO 2A.

El bloqueo de la señalización de IL-1 β altera los vasos sanguíneos en el microambiente óseo.

Antecedentes: Recientemente hemos identificado la interleuquina-1 β (IL-1 β) como un biomarcador potencial para predecir pacientes con cáncer de mama con mayor riesgo de desarrollar metástasis óseas. Además, hemos demostrado que bloquear la actividad de IL-1 β inhibe el desarrollo de metástasis óseas a partir de células de cáncer de mama diseminadas en los huesos, y reduce la angiogénesis tumoral. Presumimos que las interacciones entre IL-1 β e IL-1R también promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos en el microentorno óseo, de manera de estimular el desarrollo de metástasis en este sitio.

Objetivos: Investigar los efectos del bloqueo de la actividad de IL-1 β sobre la formación de vasos sanguíneos dentro del hueso.

Metodología: Los efectos de la inhibición de IL-1R sobre la vasculatura en el hueso trabecular se determinaron en ratones tratados con 1 mg/kg del antagonista de IL-1R (anakinra) durante 21/31 días, el anticuerpo de IL-1 β canakinumab (Ilaris) durante 0-96 horas, o en ratones de noqueo (KO) IL-1R1 genéticamente diseñados. La vasculatura se visualizó después de CD34 y la inmunohistoquímica de endomucina, y la concentración de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y endotelina-1 en suero y/o médula ósea se determinó mediante ELISA. Los efectos sobre el volumen óseo se midieron por tomografía microcomputarizada micro (uCT).

Resultados: Canakinumab (Ilaris) causó una disminución significativa en la longitud de los nuevos vasos sanguíneos, de 0,09 mm (control) a 0,06 mm (24 horas Ilaris) ($P = 0,0319$). Los ratones IL-1R1 KO y los ratones tratados con anakinra mostraron una tendencia descendente en la longitud promedio de los nuevos vasos sanguíneos. La inhibición de IL-1R produjo un aumento del volumen del hueso trabecular. Anakinra causó una disminución del 69% en la concentración de endotelina-1 en ratones tratados durante 31 días ($P = 0,0269$), y una disminución del 22% en la concentración de VEGF, en ratones tratados durante 21 días ($P = 0,0104$). Canakinumab (Ilaris) causó una reducción del 46% en la concentración de VEGF y una reducción del 47% en la concentración de endotelina-1 en ratones tratados durante 96 horas.

Conclusiones: estos datos demuestran que la actividad de IL-1R juega un rol importante en la formación de nueva vasculatura en los huesos, y la inhibición de su actividad farmacológicamente tiene potencial como un nuevo tratamiento para la metástasis ósea del cáncer de mama.

EJEMPLO 2B.

La señalización de IL-1B regula la metástasis ósea del cáncer de mama.

Las metástasis óseas de cáncer de mama son incurables, y se asocian con un mal pronóstico en las pacientes. Después de localizar y colonizar el hueso, las células de cáncer de mama permanecen inactivas, hasta que las señales del microentorno estimulan la proliferación de estas células diseminadas para formar metástasis manifiestas. Recientemente hemos identificado la interleuquina 1B (IL-1B) como un marcador potencial para predecir pacientes con cáncer de mama con mayor riesgo de desarrollar metástasis, y hemos establecido un rol para la señalización de IL-1 en la latencia de las células tumorales en los huesos. Presumimos que la IL-1B derivada de tumor y dependiente del microentorno juega roles importante en la metástasis y el crecimiento del cáncer de mama en los huesos.

Aquí, informamos nuestros hallazgos sobre el rol de la señalización de IL-1B en la metástasis ósea del cáncer de mama: utilizando un modelo murino de metástasis espontánea de cáncer de mama humano al hueso humano, encontramos que la administración del anticuerpo monoclonal anti-IL-1B clínicamente disponible, Ilaris, redujo significativamente la metástasis ósea, a la vez que aumentó el crecimiento del tumor primario. Por otra parte, el bloqueo de IL1R1 utilizando una forma recombinante del antagonista del receptor, Anakinra, retrasó la aparición de metástasis de cáncer de mama en el hueso humano, sin afectar el desarrollo del cáncer de mama primario. Estos hallazgos sugieren que la señalización de IL1 podría ejercer diferentes funciones en la progresión del cáncer de mama en el sitio primario y metastásico. Nuestros datos resaltan aún más los roles tanto para la señalización de IL-1 derivada de tumor como del microentorno, en la diseminación y el crecimiento de células tumorales en hueso: la inhibición de IL-1B/IL-1R1 con Ilaris o Anakinra redujo el recambio óseo y la neovascularización, de modo de tornar el microentorno óseo menos permisivo para el crecimiento de células de cáncer de mama. Además, la sobreexpresión de IL1B o IL1R en células de cáncer de mama humano aumentó las metástasis óseas de las células tumorales inyectadas directamente en la circulación *in vivo*. Estos datos demuestran que la señalización de IL-1B/IL-1R1 juega un rol importante en la formación de metástasis óseas, y la inhibición de su actividad farmacológicamente tiene potencial como un nuevo tratamiento para las metástasis óseas del cáncer de mama.

EJEMPLO 2C.

El direccionamiento de la señalización de IL1b-Wnt previene la colonización del cáncer de mama en el microentorno óseo.

La diseminación de las células tumorales a la médula ósea es un evento temprano en el cáncer de mama; sin embargo, estas células pueden permanecer latentes en el entorno óseo durante muchos años, antes de la eventual colonización. El tratamiento para las metástasis óseas no es curativo; por lo tanto, las nuevas terapias complementarias que evitan que las células diseminadas se conviertan en lesiones metastásicas pueden ser una opción terapéutica efectiva para mejorar los resultados clínicos. Hay evidencia de que las células madre cancerosas (CSC, conforme a sus siglas en inglés) dentro de los tumores de mama son las células capaces de formar metástasis; sin embargo, se sabe poco sobre qué factores derivados de la médula ósea apoyan la supervivencia de CSC latentes y la eventual colonización. Mediante el cultivo *in vitro* de células de cáncer de mama derivadas de pacientes

y de médula ósea humana primarias, y modelos de metástasis *in vivo* de células de cáncer de mama humano implantadas en ratones, investigamos las vías de señalización que regulan la formación de colonias de CSC en los huesos.

5 Demostramos que la exposición al microentorno óseo estimula la formación de colonias de CSC de mama en 15/17 casos de cáncer de mama tempranos derivados de pacientes *in vitro*, y promueve un aumento de 3 a 4 veces en la formación de colonias en células de cáncer de mama inyectadas intrafemoralmente *in vivo* ($p < 0,05$). Además, establecemos que IL1b secretada por la médula ósea humana induce la formación de colonias de CSC de mama a través de la señalización intracelular de NFkB, que induce la secreción de Wnt. De manera
10 crucial, mostramos que la inhibición de IL1b (usando un anticuerpo neutralizador de IL1b o el antagonista de IL1R Anakinra) o la señalización de Wnt (usando Vantictumab, un anticuerpo terapéutico que se une a los receptores Frizzled 5/10) invierte la inducción de la actividad de CSC por la médula ósea *in vitro* (Anakinra; $p < 0,0001$, Vantictumab; $p < 0,01$) y evita la metástasis ósea espontánea *in vivo* (anticuerpo neutralizante IL1b; $p < 0,02$, Vantictumab; $p < 0,01$). Estos
15 datos indican que los inhibidores de IL-1b-Wnt evitarán que las CSC diseminadas formen colonias metastásicas en los huesos, y representan una oportunidad terapéutica complementaria atractiva en el cáncer de mama. Los fármacos dirigidos a IL-1b (Anakinra y Canakinumab) están aprobados por la FDA para otras indicaciones, y los tratamientos anti-Wnt (Vantictumab) se encuentran en ensayos clínicos en cáncer, lo que los convierte en un
20 objetivo terapéutico viable en pacientes con cáncer de mama.

EJEMPLO 2C.

Direccionamiento a la señalización de IL-1 β -Wnt para prevenir la colonización del cáncer de mama en el microentorno óseo.

La diseminación de las células tumorales a la médula ósea es un evento temprano en el cáncer
25 de mama, pero estas células pueden permanecer latentes en el ambiente óseo durante muchos años antes del desarrollo de metástasis óseas clínicas. Existe evidencia de que las células madre cancerosas (CSC) dentro de los tumores de mama son las células capaces de formar metástasis, pero no se ha investigado el efecto del entorno óseo sobre la regulación de las CSC. Utilizamos dos modelos para estudiar esto: cultivo *in vitro* de células primarias de
30 cáncer de mama derivadas de pacientes y de médula ósea humana, e inyecciones intrafemorales *in vivo* de células de cáncer de mama marcadas con tdTomato/luciferasa, en

ratones inmunodeficientes. La actividad de CSC después del aislamiento del entorno óseo se midió utilizando la formación de colonias de mamófera.

Demostramos que la exposición al microentorno óseo estimula la formación de colonias de CSC de mama en 15/17 casos de cáncer de mama tempranos derivados de pacientes *in vitro*, y promueve un aumento de 3–4 veces en la formación de colonias en células de cáncer de mama inyectadas en la médula ósea femoral de ratones *in vivo* ($p < 0,05$). Además, establecemos que la IL1 β secretada por la médula ósea humana induce la formación de colonias de CSC de mama a través de una inducción de señalización de Wnt en células de cáncer de mama. Mostramos que la inhibición de IL1 β (usando un anticuerpo neutralizador de IL1 β o el antagonista de IL1R Anakinra) o la señalización de Wnt (usando Vantictumab, un anticuerpo terapéutico que se une los receptores Frizzled 5/10) invierte la inducción de la actividad de CSC por la médula ósea *in vitro* (Anakinra; $p < 0,0001$, Vantictumab; $p < 0,01$), y previene la metástasis ósea espontánea *in vivo* (anticuerpo neutralizante de IL1 β ; $p < 0,02$, Vantictumab; $p < 0,01$).

Estos datos indican que los inhibidores de IL–1 β –Wnt pueden evitar que las CSC diseminadas formen colonias metastásicas en el hueso, y deben considerarse una oportunidad terapéutica complementaria en el cáncer de mama. Los fármacos clínicamente disponibles contra IL–1 β (Anakinra y Canakinumab) están autorizados para otras aplicaciones, y los tratamientos anti–Wnt (Vantictumab) están en ensayos clínicos, lo que hace de esta vía un objetivo terapéutico viable en pacientes con cáncer de mama.

EJEMPLO 2D.

Terapia anti–IL1B y agentes de estándar de atención: una espada de doble filo para detener la metástasis ósea del cáncer de mama.

Las metástasis óseas de cáncer de mama son incurables, y se asocian con un mal pronóstico en las pacientes. Después de localizar y colonizar el hueso, las células de cáncer de mama permanecen inactivas, hasta que las señales del microentorno estimulan la proliferación de estas células diseminadas para formar metástasis manifiestas. Recientemente hemos identificado la interleuquina 1B (IL–1B) como un marcador potencial para predecir pacientes con cáncer de mama con mayor riesgo de desarrollar metástasis, y hemos establecido un rol para la señalización de IL–1 en la latencia de las células tumorales en los huesos. Presumimos que la IL–1B derivada de tumores y dependiente del microentorno juega un rol importante en la metástasis y el crecimiento del cáncer de mama en los huesos.

Aquí, informamos nuestros hallazgos sobre el rol de la señalización de IL-1B en la metástasis ósea del cáncer de mama. Usando un modelo murino de metástasis espontánea de cáncer de mama humano al hueso humano, encontramos que la administración del anticuerpo monoclonal anti-IL-1B clínicamente disponible, Ilaris, o la forma recombinante clínicamente disponible del antagonista del receptor, Anakinra, redujo la metástasis ósea (fotones/seg media de valores: 3,60E + 06 Placebo, 4,83E + 04 Anakinra, 6,01E + 04 Ilaris). En línea con este hallazgo, la sobreexpresión de IL-1B o IL-1R1 en células de cáncer de mama humano produjo una mayor diseminación y crecimiento de células tumorales en el hueso (12,5, 75 y 50% de animales con tumor en el hueso en células de control, de sobreexpresión de IL-1B e IL-1R, respectivamente). El uso de agentes de estándar de atención y/o fármacos contra la resorción es una estrategia de tratamiento para pacientes afectados por cáncer de mama. Aquí, combinamos el tratamiento anti-IL1B (Anakinra) con el agente de estándar de atención (Doxorrubicina) y/o el agente contra la resorción (ácido zoledrónico) en un modelo singénico de metástasis de cáncer de mama. Nuestros experimentos muestran que el tratamiento triple deteriora significativamente la metástasis del cáncer de mama ($p = 0,0084$).

En conclusión, estos datos demuestran que la señalización de IL-1B/IL-1R1 juega un rol importante en la formación de metástasis óseas, y la inhibición de su actividad farmacológicamente, sola o en combinación con terapias de estándar de atención, tiene potencial como un nuevo tratamiento para la metástasis ósea.

20 **EJEMPLO 3.**

La IL-1 β derivada de tumor induce mecanismos diferenciales de promoción de tumores en metástasis.

Materiales y métodos.

Cultivo de células.

25 Cáncer de mama humano MDA-MB-231-Luc2-TdTomato (Calliper Life Sciences, Manchester, Reino Unido), MDA-MB-231 (parental) MCF7, T47D (Colección Europea de Cultivos Celulares Autenticados (ECACC)), MDA-MB-231-IV (Nutter et al., 2014), así como médula ósea HS5 (ECACC) y osteoblastos primarios humanos OB1 se cultivaron en DMEM + FCS al 10% (Gibco, Invitrogen, Paisley, Reino Unido). Todas las líneas celulares se cultivaron en una incubadora humedecida con un contenido de CO₂ al 5%, y se usaron a un paso bajo > 20.

Transfección de células tumorales:

Las células MDA–MB–231, MCF 7 y T47D humanas se transfectaron de manera estable para sobreexpresar genes *IL1B* o *IL1R1* usando ADN plasmídico purificado de *E. Coli* competente que se ha transducido con un plásmido ORF que contiene *IL1B* o *IL1R1* humano (números de acceso NM_000576 y NM_000877.2, respectivamente) con una etiqueta C–terminal GFP (OriGene Technologies Inc. Rockville MD). La purificación de ADN plasmídico se realizó utilizando un equipo PureLink™ HiPure Plasmid Miniprep Kit (ThermoFisher), y el AND fue cuantificado por espectroscopia de UV antes de introducirse en células humanas con la ayuda de Lipofectamine II (ThermoFisher). Las células de control se transfectaron con ADN aislado del mismo plásmido sin secuencias codificantes de IL–1B o IL–1R1.

10 ***Estudios in vitro.***

Se realizaron estudios *in vitro* con y sin adición de 0–5 ng/ml de IL–1 β recombinante (R&D Systems, Wiesbaden, Alemania) +/– 50 μ M de IL–1Ra (Amgen, Cambridge, Reino Unido).

Las células se transfirieron a medios frescos con 10% o 1% de FCS. La proliferación celular se monitoreó cada 24 h hasta 120 h mediante recuento manual de células con un hemocitómetro de 1/400 mm² (Hawkley, Lancing, Reino Unido) o durante un período de 72 h con un instrumento Xcelligence RTCA DP (Acea Biosciences, Inc). La invasión de las células tumorales se evaluó utilizando placas de transpocillos de 6 mm con un tamaño de poro de 8 μ m (Corning Inc.), con o sin membrana basal (Matrigel al 20%; Invitrogen). Las células tumorales se sembraron en la cámara interna a una densidad de 2,5 x 10⁵ para derivados parentales y de MDA–MB–231, y 5 x 10⁵, para T47D en DMEM + 1% FCS, y se añadieron 5 x 10⁵ células osteoblásticas OB1 suplementadas con 5% FCS, a la cámara exterior. Las células se eliminaron de la superficie superior de la membrana 24 h y 48 h después de la siembra, y las células que habían invadido los poros se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E), antes de tomar una imagen en un microscopio óptico Leica DM7900 y contarlas manualmente.

25 Se investigó la migración de las células analizando el cierre de la herida: las células se sembraron en gelatina al 0,2% en placas de cultivo de tejidos de 6 pocillos (Costar; Corning, Inc) y, una vez confluentes, se añadieron 10 μ g/ml de mitomicina C para inhibir la proliferación celular, y se hizo un rasguño de 50 μ m en la monocapa. El porcentaje de cierre de la herida se midió a las 24 h y 48 h utilizando un microscopio invertido CTR7000 y el soporte lógico LAS–AF v2.1.1 (Leica Applications Suite; Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania). Todos los experimentos de proliferación, invasión y migración se repitieron utilizando el instrumento Xcelligence RTCA DP y el soporte lógico RCTA (Acea Biosystems, Inc).

Para los estudios de cocultivo con hueso humano, se sembraron 5×10^5 células MDA-MB-231 o T47D en plástico de cultivo de tejidos o en discos óseos humanos de $0,5 \text{ cm}^3$ durante 24 h. Se eliminaron los medios, y se analizó la concentración de IL-1 β por ELISA. Para el cocultivo con células HS5 u OB1, se cultivaron 1×10^5 células MDA-MB-231 o T47D sobre plástico junto con 2×10^5 células HS5 u OB1. Las células se clasificaron por FACS 24 h más tarde y se contaron y se lisaron para el análisis de la concentración de IL-1 β . Las células fueron recolectadas, clasificadas y contadas cada 24 h durante 120 h.

Animales.

Los experimentos con injertos óseos humanos se llevaron a cabo en ratones hembra NOD SCID de 10 semanas de edad. En experimentos de localización ósea de sobreexpresión de IL-1 β /IL-1R1, se utilizaron ratones atímicos (*nude*) BALB/c hembras de 6 a 8 semanas de edad. Para investigar los efectos de IL-1 β sobre el microentorno óseo, se utilizaron ratones hembras C57BL/6 de 10 semanas de edad (Charles River, Kent, Reino Unido) o ratones IL-1R1^{-/-} (Abdulaal et al., 2016). Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h, con libre acceso a alimentos y agua. Los experimentos se realizaron con la aprobación del Ministerio del Interior del Reino Unido, bajo la licencia de proyecto 40/3531, Universidad de Sheffield, Reino Unido.

Consentimiento del paciente y preparación de discos óseos.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito, antes de participar en este estudio. Se recogieron muestras de hueso humano bajo la licencia HTA 12182, Sheffield Musculoskeletal Biobank, Universidad de Sheffield, Reino Unido. Los núcleos de hueso trabecular se prepararon a partir de las cabezas femorales de pacientes mujeres sometidas a cirugía de reemplazo de cadera utilizando una sierra Isomat 4000 Precision (Buehler) con hoja de oblea de diamante Precision (Buehler). Posteriormente se cortaron discos de 5 mm de diámetro usando una trefina ósea antes de almacenarlos en PBS estéril a temperatura ambiente.

Estudios in vivo.

Para modelar la metástasis de cáncer de mama humano a implantes óseos humanos, se implantaron dos discos óseos humanos por vía subcutánea en ratones NOD SCID hembras de 10 semanas de edad ($n = 10/\text{grupo}$) bajo anestesia con isofluorano. Los ratones recibieron una inyección de 0,003 mg de vetergesic, y se añadió Septrin al agua potable durante 1 semana después de la implantación ósea. Los ratones se dejaron durante 4 semanas antes

de inyectar 1×10^5 células MDA–MB–231 Luc2–TdTomato, MCF7 Luc2 o T47D Luc2 en 20% de Martigel/79% de PBS/1% de azul de tolueno, en las dos almohadillas adiposas mamarias posteriores. El crecimiento tumoral primario y el desarrollo de metástasis se monitorearon semanalmente usando un sistema IVIS (Luminol) (Caliper Life Sciences) después de una inyección subcutánea de 30 mg/ml de D–luciferina (Invitrogen). Al finalizar los experimentos, se extirparon tumores mamarios, células tumorales circulantes, metástasis en suero y hueso. El ARN se procesó para el análisis posterior mediante PCR en tiempo real, y los lisados celulares se tomaron para el análisis de proteínas y el tejido completo para histología, como se describió anteriormente (Nutter et al., 2014; Ottewell et al., 2014a).

Para estudios terapéuticos en ratones NOD SCID, se administró placebo (control), 1 mg/kg de IL–1Ra (Anakinra®) diariamente, o 10 mg/kg de canakinumab por vía subcutánea cada 14 días, comenzando 7 días después de la inyección de las células tumorales. En ratones BALB/c y ratones C57BL/6, se administró 1 mg/kg de IL–1Ra diariamente durante 21 o 31 días, o se administraron 10 mg/kg de canakinumab como una inyección subcutánea única. Posteriormente se resecaron las células tumorales, el suero y el hueso para el análisis posterior.

Las metástasis óseas se investigaron después de la inyección de 5×10^5 células MDA–MB–231 GFP (control), MDA–MB–231–IV, MDA–MB–231–IL–1B–positivas o MDA–MB–231–IL–1R1–positivas, en la vena lateral de la cola de ratones atímicos (*nude*) BALB/c hembras de 6 a 8 semanas de edad ($n = 12/\text{grupo}$). El crecimiento tumoral en huesos y pulmones se controló semanalmente mediante imágenes de GFP en animales vivos. Los ratones se sacrificaron 28 días después de la inyección de células tumorales, en cuyo momento se resecaron y procesaron las extremidades posteriores, los pulmones y el suero para obtener imágenes de tomografía microcomputada (μCT), histología y análisis ELISA de marcadores de recambio óseo y citoquinas circulantes, como se describe (Holen et al., 2016)

Aislamiento de células tumorales circulantes.

La sangre completa se centrifugó a 10.000 g durante 5 minutos, y se extrajo el suero para los ensayos ELISA. El pellet celular se resuspendió en 5 ml de solución de lisis FSM (Sigma–Aldrich, Pool, Reino Unido) para lisar los glóbulos rojos. Las células restantes se volvieron a peletizar, se lavaron 3 veces en PBS y se volvieron a suspender en una solución de PBS/FCS al 10%. Las muestras de 10 ratones por grupo se agruparon antes del aislamiento de las células tumorales positivas para TdTomato utilizando un clasificador de células MoFlow High

Performance (Beckman Coulter, Cambridge, Reino Unido) con la línea de láser 470 nm de un ion de argón sostenible Coherent I-90C (Coherent, Santa Clara, CALIFORNIA). La fluorescencia de TdTomato se detectó mediante un paso largo dicróico de 555LP y un filtro de paso banda de 580/30 nm. La adquisición y el análisis de las células se realizaron con el soporte lógico Summit 4.3. Luego de la clasificación, las células se colocaron inmediatamente en reactivo de células de protección de ARN (Ambion, Paisley, Renfrew, Reino Unido), y se almacenaron a -80°C antes de la extracción de ARN.

Imagen de tomografía microcomputada:

El análisis de tomografía microcomputada (μCT) se realizó utilizando un escáner μCT computarizado por rayos X Skyscan 1172 (Skyscan, Aartselar, Bélgica) equipado con un tubo de rayos X (voltaje, 49kV; corriente, 200 μA) y un filtro de aluminio de 0,5 mm. El tamaño del píxel se ajustó a 5,86 μm , y el escaneo se inició desde la parte superior de la tibia proximal, como se describió anteriormente (Ottewell et al., 2008a; Ottewell et al., 2008b).

Histología ósea y medición del volumen tumoral:

Las áreas de tumor óseo se midieron en tres secciones histológicas no seriales teñidas con H&E de 5 μm de tibias descalcificadas por ratón, usando un microscopio vertical Leica RMRB y el soporte lógico Osteomeasure (Osteometrics, Inc. Decatur, EE. UU.) y un sistema de análisis de imagen computarizado como se describió anteriormente (Ottewell et al., 2008a).

Transferencia Western:

La proteína se extrajo usando un equipo de lisis de células de mamífero (Sigma-Aldrich, Poole, Reino Unido). Se procesaron 30 μg de proteína en geles de poliacrilamida prefabricados al 4–15% (BioRad, Watford, Reino Unido) y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa Immobilon (Millipore). La unión no específica se bloqueó con 1% de caseína (Vector Laboratories) antes de la incubación con anticuerpos monoclonales de conejo para N-cadherina humana (D4R1H) a una dilución de 1:1000, E-cadherina (24E10) a una dilución de 1:500 o gamma-catenina (2303) a una dilución de 1:500 (señalización celular) o GAPDH monoclonal de ratón (ab8245) a una dilución de 1:1000 (AbCam, Cambridge, Reino Unido) durante 16 h a 4°C . Los anticuerpos secundarios fueron peroxidasa de rábano picante anticonejo o antirratón (HRP; 1:15.000), y la HRP se detectó con el equipo de detección de quimioluminiscencia Supersignal (Pierce). La cuantificación de la banda se realizó utilizando el soporte lógico Quantity One (BioRad) y se normalizó a GAPDH.

Análisis génico.

El ARN total se extrajo usando un equipo de RNeasy (Qiagen) y se transcribió inversamente en ADNc usando Superscript III (Invitrogen AB). Expresión relativa de ARNm de *IL-1B* (Hs02786624), *IL-1R1* (Hs00174097), *CASP* (Caspasa 1) (Hs00354836), *IL1RN* (Hs00893626), *JUP* (unión de plakoglobina/gamma-catenina) (Hs00984034), *N-cadherina* (Hs01566408) y *E-cadherina* (Hs1013933) se compararon con el gen *housekeeping* gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH; Hs02786624) y se evaluaron utilizando un sistema de PCR ABI 7900 (Perkin Elmer, Foster City, CA) y la mezcla maestra universal Taqman (Thermofisher, REINO UNIDO). El cambio en veces en la expresión génica entre los grupos de tratamiento se analizó insertando valores de CT en el soporte lógico Data Assist V3.01 (Applied Biosystems), y los cambios en la expresión génica solo se analizaron para genes con un valor de CT de ≤ 25 .

Evaluación de IL-1 β e IL-1R1 en tumores de pacientes con cáncer de mama.

La expresión de IL-1 β e IL-1R1 se evaluó en micromatrices de tejido (TMA) que contenían núcleos de tumores de mama primarios tomados de 1300 pacientes incluidos en el ensayo clínico AZURE (Coleman et al. 2011). Se tomaron muestras antes del tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadio II y III sin evidencia de metástasis. Posteriormente, los pacientes fueron asignados al azar a la terapia complementaria estándar, con o sin la adición de ácido zoledrónico, durante 10 años (Coleman et al 2011). Las TMA se tiñeron para IL-1 β (ab2105, dilución 1: 200, Abcam) e IL-1R1 (ab59995, dilución 1:25, Abcam) y se clasificaron con anonimato bajo la guía de un histopatólogo para IL-1 β /IL-1R1 en las células tumorales o en el estroma asociado. IL-1 β o IL-1R1 tumoral o estromal se vinculó entonces a la recurrencia de la enfermedad (cualquier sitio), o a la recurrencia de la enfermedad específicamente en el hueso (+/- otros sitios).

La vía de IL-1 β se regula en forma ascendente durante el proceso de metástasis de cáncer de mama humano al hueso humano.

Se utilizó un modelo de ratón de metástasis espontánea de cáncer de mama humano a implantes óseos humanos para investigar cómo cambia la vía de IL-1 β a través de las diferentes etapas de la metástasis. Usando este modelo, los niveles de expresión de genes asociados con la vía de IL-1 β aumentaron de manera gradual en cada etapa del proceso metastásico, tanto en células de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231) como en aquellas positivas para el receptor de estrógeno (ER + ve) (T47D): los genes asociados con la vía de señalización de IL-1 β (*IL-1B*, *IL-1R1*, *CASP* (Caspase 1) e *IL-1Ra*) se expresaron en

niveles muy bajos, tanto en las células MDA-MB-231 como T47D cultivadas *in vitro*, y la expresión de estos genes no se alteró en tumores mamarios primarios de las mismas células que no formaron metástasis *in vivo* (Figura 7a).

IL-1B, *IL-1R1* y *CASP* aumentaron significativamente en los tumores mamarios que posteriormente formaron metástasis al hueso humano en comparación con los que no formaron metástasis ($p < 0,01$ para ambas líneas celulares), lo que condujo a la activación de la señalización de $IL-1\beta$ como se muestra en ELISA para la $IL-1\beta$ 17 kD activa (Figura 7b; Figura 8). La expresión del gen *IL-1B* aumentó en las células tumorales circulantes en comparación con los tumores mamarios metastásicos ($p < 0,01$ para ambas líneas celulares) e *IL-1B* ($p < 0,001$), *IL-1R1* ($p < 0,01$), *CASP* ($p < 0,001$) e *IL-1Ra* ($p < 0,01$) aumentaron aún más en las células tumorales aisladas de metástasis en el hueso humano en comparación con sus tumores mamarios correspondientes, lo que condujo a una mayor activación de la proteína $IL-1\beta$ (Figura 7; Figura 8). Estos datos sugieren que la señalización de $IL-1\beta$ puede promover tanto el inicio de la metástasis desde el sitio primario, como el desarrollo de metástasis de cáncer de mama en los huesos.

La $IL-1\beta$ derivada del tumor promueve EMT y la metástasis del cáncer de mama.

Los niveles de expresión de genes asociados con la adhesión de células tumorales y la transición epitelial a mesenquimal (EMT) se alteraron significativamente en tumores primarios que formaron metástasis en los huesos, en comparación con los tumores que no hicieron metástasis (Figura 7c). Se generaron células que sobreexpresan $IL-1\beta$ (MDA-MB-231- $IL-1B+$, T47D- $IL-1B+$ y MCF7- $IL-1B+$) para investigar si la $IL-1\beta$ derivada del tumor es responsable de inducir EMT y metástasis en los huesos. Todas las líneas celulares $IL-1\beta+$ demostraron un aumento de EMT que exhibe cambios morfológicos de un fenotipo epitelial a mesenquimal (Figura 9a), así como una expresión reducida de E-cadherina y *JUP* (unión de plakoglobina/gamma-catenina) y una mayor expresión del gen de N-Cadherina y proteína (Figura 9b). El cierre de la herida ($p < 0,0001$ en MDA-MB-231- $IL-1\beta+$ (Figura 9d); $p < 0,001$ MCF7- $IL-1\beta+$ y T47D- $IL-1\beta+$) y la migración e invasión a través de matrigel hacia osteoblastos aumentaron en células tumorales con mayor señalización de $IL-1\beta$ en comparación con sus respectivos controles (MDA-MB-231- $IL-1\beta$ + (Figura 9c) $p < 0,0001$; MCF7- $IL-1\beta+$ y T47D- $IL-1\beta+$ $p < 0,001$). Se observó un aumento en la producción de $IL-1\beta$ en células de cáncer de mama ER-positivas y ER-negativas que formaron metástasis espontáneamente en implantes óseos humanos *in vivo* en comparación con las células de

cáncer de mama no metastásico (Figura 7). El mismo vínculo entre IL-1 β y la metástasis se realizó en muestras de tumores primarios de pacientes con cáncer de mama en estadios II y III inscriptos en el estudio AZURE (Coleman et al., 2011) que experimentaron recaídas del cáncer durante un período de 10 años. La expresión de IL-1 β en tumores primarios de los

5 pacientes AZURE se correlacionó tanto con la recaída en el hueso como con la recaída en cualquier sitio, lo que indica que la presencia de esta citoquina probablemente desempeñe un rol en la metástasis en general. De acuerdo con esto, la manipulación genética de las células de cáncer de mama para sobreexpresar artificialmente IL-1 β aumentó la capacidad de migración e invasión de las células de cáncer de mama *in vitro* (Figura 9).

10 **La inhibición de la señalización de IL-1 β reduce la metástasis espontánea al hueso humano.**

Como la IL-1 β derivada del tumor parecía estar promoviendo la aparición de metástasis a través de la inducción de EMT, se investigaron los efectos de la inhibición de la señalización de IL-1 β con IL-1Ra (Anakinra) o un anticuerpo de unión anti-IL-1 β humano (canakinumab)

15 sobre la metástasis espontánea a implantes óseos humanos: tanto IL-1Ra como canakinumab redujeron la metástasis al hueso humano: se detectó metástasis en implantes óseos humanos en 7 de cada 10 ratones de control, pero solo en 4 de cada 10 ratones tratados con IL-1Ra y 1 de cada 10 ratones tratados con canakinumab. Las metástasis óseas de los grupos de tratamiento con IL-1Ra y canakinumab también fueron más pequeñas que las detectadas en

20 el grupo de control (Figura 10a). El número de células detectadas en la circulación de ratones tratados con canakinumab o IL-1Ra fue significativamente menor que las detectadas en el grupo tratado con placebo: se contaron 3 y 3 células tumorales/ml en sangre completa de ratones tratados con canakinumab y anakinra, respectivamente, en comparación con 108 células tumorales/ml contadas en sangre de ratones tratados con placebo (Figura 10b), lo que

25 sugiere que la inhibición de la señalización de IL-1 evita que las células tumorales se desprendan del sitio primario hacia la circulación. Por lo tanto, la inhibición de la señalización de IL-1 β con el anticuerpo anti-IL-1 β canakinumab o la inhibición de IL-1R1 redujeron el número de células de cáncer de mama que se vierten en la circulación y redujeron las metástasis en implantes óseos humanos (Figura 10).

30 **La IL-1B derivada del tumor promueve la localización ósea y la colonización de las células de cáncer de mama.**

La inyección de células de cáncer de mama en la vena de la cola de los ratones generalmente produce metástasis pulmonares debido a que las células tumorales quedan atrapadas en los capilares pulmonares. Anteriormente se demostró que las células de cáncer de mama que preferentemente localizan el microentorno óseo después de la inyección intravenosa expresan altos niveles de IL-1 β , lo que sugiere que esta citoquina puede estar involucrada en la localización específica de tejido de las células de cáncer de mama al hueso. En el estudio actual, la inyección intravenosa de células MDA-MB-231-IL-1 β + en ratones atímicos (*nude*) BALB/c resultó en un número significativamente mayor de animales que desarrollaron metástasis óseas (75%), en comparación con las células de control (12%) ($p < 0,001$) (Figura 11a). Los tumores MDA-MB-231-IL-1 β + causaron el desarrollo de lesiones osteolíticas significativamente más grandes en el hueso del ratón en comparación con las células de control ($p = 0,03$; Figura 11b), y hubo una tendencia hacia menos metástasis pulmonares en ratones inyectados con células MDA-MB-231-IL-1 β + en comparación con las células de control ($p = 0,16$; Figura 11c). Estos datos sugieren que la IL-1 β endógena puede promover la localización de células tumorales en el entorno óseo y el desarrollo de metástasis en este sitio.

Las interacciones entre las células tumorales y las células óseas inducen aún más la IL-1B y promueven el desarrollo de metástasis manifiestas.

Los datos del análisis genético de un modelo de ratón de metástasis de cáncer de mama humano a implantes óseos humanos sugirieron que la vía de IL-1 β aumentó aún más cuando las células de cáncer de mama crecen en el entorno óseo en comparación con las células metastásicas en el sitio primario o en la circulación (Figura 7a). Por lo tanto, se investigó cómo cambia la producción de IL-1 β cuando las células tumorales entran en contacto con las células óseas, y cómo IL-1 β altera el microentorno óseo para afectar el crecimiento tumoral (Figura 12). El cultivo de células de cáncer de mama humano en trozos de hueso humano completo durante 48 h produjo una mayor secreción de IL-1 β en el medio ($p < 0,0001$ para células MDA-MB-231 y T47D; Figura 12a). El cocultivo con células de médula ósea HS5 humanas reveló el aumento de las concentraciones de IL-1 β originadas tanto en las células cancerosas ($p < 0,001$) como en las células de médula ósea ($p < 0,001$), donde IL-1 β de células tumorales aumentó ~ 1000 veces, e IL-1B de células HS5 aumentó ~ 100 veces después del cocultivo (Figura 12b).

La IL-1 β exógena no aumentó la proliferación de células tumorales, incluso en células que sobreexpresan IL-1R1. En cambio, IL-1 β estimuló la proliferación de células de médula ósea,

osteoblastos y vasos sanguíneos, que a su vez, indujeron la proliferación de células tumorales (Figura 11). Por lo tanto, es probable que la llegada de células tumorales que expresan altas concentraciones de IL-1 β estimule la expansión de los componentes del nicho metastásico, y el contacto entre las células tumorales que expresan IL-1 β y los osteoblastos/vasos sanguíneos conduzca a la colonización tumoral del hueso. Se investigaron los efectos de la IL-1 β exógena, así como de la IL-1 β de las células tumorales sobre la proliferación de células tumorales, osteoblastos, células de la médula ósea y vasos sanguíneos CD34⁺: el cocultivo de células de médula ósea HS5 u osteoblastos primarios OB1 con células de cáncer de mama causó una mayor proliferación de todos los tipos de células (P <0,001 para HS5, MDA-MB-231 o T47D, Figura 12c) (P <0,001 para OB1, MDA-MB-231 o T47D, Figura 12d). El contacto directo entre células tumorales, muestras de hueso humano primario, células de médula ósea u osteoblastos promovió la liberación de IL-1 β tanto de las células tumorales como de las óseas (Figura 12). Además, la administración de IL-1 β aumentó la proliferación de células HS5 u OB1, pero no de células de cáncer de mama (Figura 13 a y b), lo que sugiere que las interacciones entre células tumorales y células óseas favorecen la producción de IL-1 β , que puede impulsar la expansión del nicho y estimular la formación de metástasis manifiestas.

También se descubrió que la señalización de IL-1 β tiene profundos efectos sobre la microvasculatura ósea: la prevención de la señalización de IL-1 β en el hueso mediante el noqueo de IL-1R1, el bloqueo farmacológico de IL-1R con IL-1Ra o la reducción de las concentraciones circulantes de IL-1 β mediante la administración del anticuerpo de unión anti-IL-1 β canakinumab redujo la longitud promedio de los vasos sanguíneos CD34⁺ en el hueso trabecular, donde tiene lugar la colonización tumoral (p <0,01 para ratones tratados con IL-1Ra y canakinumab) (Figura 13 c). Estos hallazgos fueron confirmados por la tinción con endomeucina, que mostró una disminución en el número de vasos sanguíneos, así como de la longitud de los vasos sanguíneos en el hueso cuando se interrumpió la señalización de IL-1 β . El análisis ELISA para endotelina 1 y VEGF mostró concentraciones reducidas de ambos marcadores de células endoteliales en la médula ósea para ratones IL-1R1^{-/-} (p <0,001 endotelina 1; p <0,001 VEGF) y ratones tratados con antagonista de IL-1R (p <0,01 endotelina 1; p <0,01 VEGF) o canakinumab (p <0,01 endotelina 1; p <0,001 VEGF) en comparación con el control (Figura 14). Estos datos sugieren que los aumentos asociados con células tumorales-células óseas, en IL-1 β y los altos niveles de IL-1 β en células tumorales también pueden promover la angiogénesis, de modo de estimular aún más las metástasis.

La IL-1 β derivada del tumor predice una futura recaída del cáncer de mama en los huesos y otros órganos en el material del paciente.

Para establecer la relevancia de los hallazgos en un entorno clínico, se investigó la correlación entre IL-1 β y su receptor IL-1R1 en muestras de pacientes. Alrededor de 1300 muestras de tumor primario de pacientes con cáncer de mama en estadio II/III sin evidencia de metástasis (del estudio AZURE (Coleman et al., 2011)) se tiñeron para IL-1R1 o la forma activa (17 kD) de IL-1 β , y las biopsias se clasificaron por separado para la expresión de estas moléculas en las células tumorales y el estroma asociado al tumor. Los pacientes fueron seguidos durante 10 años después de la biopsia, y la correlación entre la expresión de IL-1 β /IL-1R1 y la recurrencia o recaída a distancia en el hueso se evaluó mediante un modelo Cox multivariantes. La IL-1 β en células tumorales se correlacionó fuertemente con la recurrencia distante en cualquier sitio ($p = 0,0016$), recurrencia solo en el hueso ($p = 0,017$) o recurrencia en el hueso en cualquier momento ($p = 0,0387$) (Figura 15). Los pacientes que tenían IL-1 β en sus células tumorales e IL-1R1 en el estroma asociado al tumor tenían más probabilidades de experimentar una recaída futura en un sitio distante ($p = 0,042$) en comparación con los pacientes que no tenían IL-1 β en sus células tumorales, lo que indica que la IL-1 β derivada del tumor puede no solo promover metástasis directamente, sino también interactuar con IL-1R1 en el estroma para promover este proceso. Por lo tanto, IL-1 β es un nuevo biomarcador que se puede usar para predecir el riesgo de recaída del cáncer de mama.

EJEMPLO 4.

Simulación del perfil PK de canakinumab y el perfil hsCRP para pacientes con cáncer de pulmón.

Se generó un modelo para caracterizar la relación entre la farmacocinética (PK) de canakinumab y hsCRP sobre la base de los datos del estudio CANTOS.

En este estudio se utilizaron los siguientes métodos: La construcción del modelo se realizó utilizando la estimación condicional de primer orden con el método de interacción. El modelo describió el logaritmo de la hsCRP resuelta en tiempo, como:

$$y(t_{ij}) = y_{0,i} + y_{eff}(t_{ij})$$

donde $y_{0,i}$ es un valor de estado estacionario, e $y_{eff}(t_{ij})$ describe el efecto del tratamiento, y depende de la exposición sistémica. El efecto del tratamiento fue descrito por un modelo de tipo Emax,

$$y_{eff}(t_{ij}) = E_{max,i} \frac{c(t_{ij})}{c(t_{ij}) + IC50_i}$$

donde $E_{max,i}$ es la respuesta máxima posible a una exposición alta, e $IC50_i$ es la concentración en la que se obtiene la mitad de la respuesta máxima.

Los parámetros individuales, $E_{max,i}$ e $y_{0,i}$ y el logaritmo de $IC50_i$ se estimaron como la suma de un valor típico, los efectos covariables $covpar * cov_i$, y normalmente se distribuyeron entre la variabilidad del sujeto. En el término para el efecto covariable, $covpar$ se refiere al parámetro del efecto covariable que se estima, y cov_i es el valor de la covariable del sujeto i . Las covariables por ser incluidas se seleccionaron sobre la base de la inspección de los gráficos eta frente a las covariables. El error residual se describió como una combinación de término proporcional y aditivo.

El logaritmo de hsCRP inicial, o de referencia, se incluyó como covariable en los tres parámetros ($E_{max,i}$, $y_{0,i}$ e $IC50_i$). No se incluyó ninguna otra covariable en el modelo. Todos los parámetros fueron estimados con buena precisión. El efecto del logaritmo de la hsCRP inicial sobre el valor del estado estacionario fue inferior a 1 (igual a 0,67). Esto indica que la hsCRP de referencia es una medida imperfecta para el valor de estado estacionario, y que el valor de estado estacionario expone la regresión a la media relativa al valor de referencia. Los efectos del logaritmo de la hsCRP inicial en $IC50$ y E_{max} fueron negativos. Por lo tanto, se espera que los pacientes con alta hsCRP al inicio del estudio tengan una baja $IC50$ y grandes reducciones máximas. En general, los diagnósticos del modelo confirmaron que el modelo describe bien los datos de hsCRP disponibles.

El modelo se usó para simular la respuesta esperada de hsCRP para una selección de diferentes regímenes de dosificación en una población de pacientes con cáncer de pulmón. Se aplicó remuestreo *bootstrapping* para construir poblaciones con criterios de inclusión/exclusión previstos que representaban poblaciones potenciales de pacientes con cáncer de pulmón. Se investigaron tres poblaciones diferentes de pacientes con cáncer de pulmón descriptas solo por la distribución basal de hsCRP: todos los pacientes de CANTOS (escenario 1), pacientes con cáncer de pulmón confirmado (escenario 2) y pacientes con cáncer de pulmón avanzado (escenario 3).

Se asumió que los parámetros de población y la variabilidad interpaciente del modelo eran los mismos para los tres escenarios. Se supuso que la relación PK/PD en hsCRP observada en la población general de CANTOS era representativa para pacientes de cáncer de pulmón.

El estimador de interés fue la probabilidad de que hsCRP al final del mes 3 estuviera por debajo de un punto de corte, que podría ser 2 mg/L o 1,8 mg/L. 1,8 mg/L fue la mediana del nivel de hsCRP al final del mes 3 en el estudio CANTOS. hsCRP > 2 mg/L al inicio fue uno de los criterios de inclusión, por lo que vale la pena explorar si el nivel de hsCRP al final del mes 3 fue inferior a 2 mg/L.

Se estableció un modelo de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden para los datos PK de CANTOS. El modelo se expresó como ecuación diferencial ordinaria, y se usó RxODE para simular el curso de tiempo de la concentración de canakinumab dados los parámetros PK individuales. Los regímenes de dosis de canakinumab subcutáneo de interés fueron 300 mg Q12W, 200 mg Q3W y 300 mg Q4W. Las métricas de exposición que incluían C_{min}, C_{max}, AUC durante diferentes períodos de tiempo seleccionados y la curva de concentración promedio en estado estacionario se derivaron de los perfiles de tiempo de concentración simulados.

La simulación en el Escenario 1 se sustentó en la siguiente información:

Exposición individual de canakinumab simulada con RxODE.

Parámetros PD que son componentes de $y_{0,i}$, $E_{max,i}$, e $IC50_i$: valores típicos (THETA(3), THETA(5), THETA(6)), *covpars* (THETA(4), THETA(7), THETA(8)) y entre la variabilidad de sujeto (ETA(1), ETA(2), ETA(3)).

hsCRP de referencia de los 10.059 pacientes del estudio CANTOS (hsCRP de referencia: media 6,18 mg/L, error típico de la media (SEM) = 0,10 mg/L).

El intervalo de predicción del estimador de interés se produjo al muestrear primero al azar 1000 THETA (3)–(8) de una distribución normal con media fija y desviación típica estimada del modelo de población PK/PD; y luego para cada conjunto de THETA(3)–(8), el remuestreo *bootstrapping* de 2000 parámetros PK de exposición, parámetros PD ETA (1)–(3), y hsCRP de referencia de todos los pacientes de CANTOS. El percentil 2,5%, 50% y 97,5% de 1000 estimaciones se informaron como estimador puntual, así como el intervalo de predicción del 95%.

La simulación en el Escenario 2 se sustentó en la siguiente información:

Exposición PK canakinumab individual simulada usando RxODE.

Parámetros PD THETA (3)–(8) y ETA (1)–(3).

hsCRP de referencia de 116 pacientes CANTOS con cáncer de pulmón confirmado (hsCRP de referencia: media = 9,75 mg/L, SEM = 1,14 mg/L).

El intervalo de predicción del estimador de interés se produjo primero mediante el muestreo aleatorio de 1000 THETA (3)–(8) de una distribución normal con media fija y desviación típica estimada del modelo PKPD de la población; y luego, para cada conjunto de THETA (3)–(8), el remuestreo *bootstrapping* de 2000 parámetros PK de exposición, parámetros PD ETA (1)–(3) de todos los pacientes CANTOS, y remuestreo *bootstrapping* de 2000 hsCRP de referencia de los 116 pacientes de CANTOS con cáncer de pulmón confirmado. El percentil 2,5%, 50% y 97,5% de 1000 estimaciones se informaron como estimador puntual, así como el intervalo de predicción del 95%.

En el Escenario 3, el estimador puntual y el intervalo de predicción del 95% se obtuvieron de manera similar que para el escenario 2. La única diferencia fue el remuestreo *bootstrapping* de 2000 valores de hsCRP de referencia de la población de cáncer de pulmón avanzado. No hay datos individuales de hsCRP de referencia publicados en una población de cáncer de pulmón avanzado. Una estimación del nivel de población disponible en cáncer de pulmón avanzado es una media de hsCRP de referencia de 23,94 mg/L con SEM 1,93 mg/L [Vaguliene 2011]. Usando esta estimación, la población de cáncer de pulmón avanzado se obtuvo de los 116 pacientes de CANTOS con cáncer de pulmón confirmado utilizando una constante aditiva para ajustar la media de valores a 23,94 mg/L.

En línea con el modelo, la PK de canakinumab simulada fue lineal. La mediana y el intervalo de predicción del 95% de los perfiles de tiempo y concentración se trazan en una escala de logaritmo natural durante 6 meses, como se muestra en la Figura 16a.

La mediana y los intervalos de predicción del 95% de 1000 estimaciones de la proporción de sujetos con respuesta de hsCRP del mes 3 bajo el punto de corte de 1,8 mg/L y 2 mg/L mhsCRP se informan en la Figura 16b y c. A juzgar por los datos de la simulación, 200 mg Q3W y 300 mg Q4W funcionan de manera similar y mejor que 300 mg Q12W (régimen de dosificación superior en CANTOS) en términos de disminución de hsCRP en el mes 3. Pasando del escenario 1 al escenario 3 hacia pacientes con cáncer de pulmón más severo, se asumen niveles de hsCRP de referencia más altos, que producen probabilidades menores de que hsCRP del mes 3 esté por debajo del punto de corte. La Figura 16d muestra cómo la mediana de concentración de hsCRP cambia con el tiempo para tres dosis diferentes, y la Figura 16e muestra el porcentaje de reducción de hsCRP de referencia después de una dosis única.

EJEMPLO 5A.

El tratamiento con PDR001 más canakinumab aumenta los neutrófilos efectores en los tumores colorrectales.

La secuenciación de ARN se utilizó para obtener información sobre el mecanismo de acción del canakinumab (ACZ885) en el cáncer. Los ensayos clínicos CPDR001X2102 y CPDR001X2103 evalúan la seguridad, la tolerabilidad y la farmacodinámica de espertalizumab (PDR001) en combinación con terapias adicionales. Para cada paciente, se obtuvo una biopsia tumoral antes del tratamiento, así como del ciclo 3 del tratamiento. En resumen, las muestras se procesaron mediante extracción de ARN, agotamiento de ARN ribosómico, construcción de genotecas y secuenciación. Las lecturas de secuencia fueron alineadas por STAR al genoma de referencia hg19 y el transcriptoma de referencia Refseq, se compilaron los recuentos de niveles génicos mediante HTSeq, y edgeR realizó la normalización del nivel de muestra utilizando la media recortada de los valores M.

La Figura 17 muestra 21 genes que aumentaron, en promedio, en tumores colorrectales tratados con PDR001 + canakinumab (ACZ885), pero no en tumores colorrectales tratados con PDR001 + everolimus (RAD001). El tratamiento con PDR001 + canakinumab aumentó los niveles de ARN de *IL1B*, así como su receptor, *IL1R2*. Esta observación sugiere una retroalimentación compensatoria en el objetivo de los tumores para aumentar los niveles de ARN de *IL1B* en respuesta al bloqueo de la proteína IL-1 β .

Es notable que varios genes específicos de neutrófilos se incrementaron con PDR001 + canakinumab, incluidos *FCGR3B*, *CXCR2*, *FFAR2*, *OSM* y *G0S2* (indicado por los cuadros en la Figura 17). El gen *FCGR3B* es una isoforma específica de neutrófilos de la proteína CD16. La proteína codificada por *FCGR3B* desempeña un papel fundamental en la secreción de especies reactivas de oxígeno en respuesta a complejos inmunitarios, de manera consecuente con una función de neutrófilos efectores (Fossati G 2002 Arthritis Rheum 46: 1351). Las quimioquinas que se unen a *CXCR2* movilizan neutrófilos fuera de la médula ósea y hacia sitios periféricos. Además, se observó un aumento de ARN de *CCL3* con el tratamiento con PDR001 + canakinumab. *CCL3* es un quimioatrayente para neutrófilos (Reichel CA 2012 Blood 120: 880).

En resumen, esta contribución del análisis de componentes utilizando datos de ARN-seq demuestra que el tratamiento con PDR001 + canakinumab aumenta los neutrófilos efectores en los tumores colorrectales, y que este aumento no se observó con el tratamiento con everolimus PDR001 + everolimus.

EJEMPLO 5B**Eficacia de canakinumab (ACZ885) en combinación con espartalizumab (PDR001) en el tratamiento del cáncer.**

El paciente 5002–004 es un hombre de 56 años con adenocarcinoma de colon ascendente moderadamente diferenciado, estable de microsatélites (MSS–CRC) en estadio IIC inicial, diagnosticado en junio de 2012 y tratado con regímenes previos.

Los regímenes de tratamiento previos incluyeron:

1. Ácido folínico/5–fluorouracilo/oxaliplatino en la configuración complementaria.
2. Quimiorradiación con capecitabina (entorno metastásico).
3. 5–fluorouracilo/bevacizumab/ácido folínico/irinotecán.
4. Trifluridina y tipiracilo.
5. Irinotecán.
6. Oxaliplatino/5–fluorouracilo.
7. 5–Fluorouracilo/bevacizumab/leucovorina.
8. 5–Fluorouracilo.

Al ingreso al estudio, el paciente tenía una enfermedad metastásica extensa que incluía múltiples metástasis hepáticas y pulmonares bilaterales, y enfermedad en los ganglios linfáticos paraesofágicos, retroperitoneo y peritoneo.

El paciente fue tratado con PDR001 400 mg cada cuatro semanas (Q4W), más 100 mg cada ocho semanas (Q8W) de ACZ885. El paciente tuvo enfermedad estable durante 6 meses de terapia, luego, una reducción sustancial de la enfermedad y una respuesta parcial RECIST confirmada al tratamiento a los 10 meses. Posteriormente, el paciente desarrolló una enfermedad progresiva, y la dosis se incrementó a 300 mg, y luego, a 600 mg.

EJEMPLO 6.**Cálculos para seleccionar la dosis de gevokizumab para pacientes con cáncer.**

La selección de dosis para gevokizumab en el tratamiento del cáncer que tiene una base inflamatoria por lo menos parcial se sustenta en las dosificaciones clínicas efectivas reveladas por el ensayo CANTOS, en combinación con los datos PK disponibles de gevokizumab, teniendo en cuenta que Gevokizumab (IC₅₀ de ~ 2–5 pM) muestra una potencia ~ 10 veces mayor *in vitro*, en comparación con canakinumab (IC₅₀ de ~ 42 ± 3,4 pM). La dosis máxima de gevokizumab de 0,3 mg/kg (~ 20 mg) Q4W mostró que la reducción de hsCRP podría reducir la hsCRP hasta 45% en pacientes con diabetes tipo 2 (ver Figura 18a).

A continuación, se utilizó un modelo farmacométrico para explorar la relación de exposición–respuesta de hsCRP y para extrapolar los datos clínicos a rangos más altos. Como los datos clínicos muestran una correlación lineal entre la concentración de hsCRP y la concentración de gevokizumab (ambos en el espacio logarítmico), se utilizó un modelo lineal. Los resultados se muestran en la Figura 18b. Según dicha simulación, una concentración de gevokizumab entre 10000 ng/ml y 25.000 ng/ml es óptima, porque la hsCRP se reduce en gran medida en este rango, y solo hay un retorno decreciente con concentraciones de gevokizumab superiores a 15.000 ng/ml. Sin embargo, se espera que las concentraciones de gevokizumab entre 4000 ng/ml y 10.000 ng/ml sean eficaces, ya que hsCRP ya se ha reducido significativamente en ese rango.

Los datos clínicos mostraron que la farmacocinética de gevokizumab sigue un modelo lineal de dos compartimentos con absorción de primer orden después de una administración subcutánea. La biodisponibilidad de gevokizumab es de alrededor de 56% cuando se administra por vía subcutánea. La simulación de dosis múltiples de gevokizumab (SC) se realizó para 100 mg cada cuatro semanas (ver Figura 18c) y 200 mg cada cuatro semanas (ver Figura 18d). Las simulaciones mostraron que la concentración mínima de 100 mg de gevokizumab administrada cada cuatro semanas es de aproximadamente 10.700 ng/ml. La vida media de gevokizumab es de alrededor de 35 días. La concentración mínima de 200 mg de gevokizumab administrada cada cuatro semanas es de alrededor de 21.500 ng/ml.

EJEMPLO 7.

Datos preclínicos sobre los efectos del tratamiento con anti-IL-1 β .

Canakinumab, un anticuerpo IgG1 humano anti-IL-1 β , no puede evaluarse directamente en modelos de cáncer de ratón debido al hecho de que no reacciona en forma cruzada con IL-1 β de ratón. Se ha desarrollado un anticuerpo sustituto anti-IL-1 β de ratón, que se está utilizando para evaluar los efectos del bloqueo de IL-1 β en modelos de cáncer de ratón. Este isotipo del anticuerpo sustituto es IgG2a, que está estrechamente relacionado con la IgG1 humana.

En el modelo de ratón MC38 de cáncer de colon, se puede ver la modulación de los linfocitos infiltrantes tumorales (TIL, conforme a sus siglas en inglés) después de una dosis del anticuerpo anti IL-1 β (Figura 19a–c). Los tumores MC38 se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones C57BL/6, y cuando los tumores tenían entre 100–150 mm³, los ratones se trataron con una dosis de un anticuerpo isotipo o el anticuerpo anti IL-1 β . Los tumores se cosecharon cinco días después de la dosis y se procesaron para obtener una única suspensión

celular de células inmunitarias. Las células se tiñeron luego *ex vivo* y se analizaron mediante citometría de flujo. Después de una dosis única de un anticuerpo bloqueador de IL-1 β , hay un aumento en las células T CD4+ que se infiltran en el tumor, y también un ligero aumento en las células T CD8+ (Figura 19a). El aumento de células T CD8+ es leve, pero puede aludir a una respuesta inmunitaria más activa en el microentorno tumoral, que potencialmente podría mejorarse con terapias combinadas. Las células T CD4+ se subdividieron adicionalmente en células T reguladoras FoxP3+ (Treg), y este subconjunto disminuye después del bloqueo de IL-1 β (Figura 19b). Entre las poblaciones de células mieloides, el bloqueo de IL-1 β produce una disminución en los neutrófilos y el subconjunto M2 de macrófagos, TAM2 (Figura 19c). Tanto los neutrófilos como los macrófagos M2 pueden ser supresores de otras células inmunitarias, como las células T activadas (Pillay et al, 2013; Hao et al, 2013; Oishi et al 2016). En conjunto, la disminución de Tregs, neutrófilos y macrófagos M2, en el microentorno tumoral MC38 después del bloqueo de IL-1 β , argumenta que el microentorno tumoral se está volviendo menos inmunosupresor.

En el modelo de ratón LL2 de cáncer de pulmón, se puede observar una tendencia similar hacia un microentorno inmunitario menos supresor después de una dosis de un anticuerpo anti-IL-1 β (Figura 19d-f). Los tumores LL2 se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones C57BL/6, y cuando los tumores tenían entre 100–150 mm³, los ratones se trataron con una dosis de un anticuerpo de isotipo o del anticuerpo anti-IL-1 β . Los tumores se cosecharon cinco días después de la dosis y se procesaron para obtener una única suspensión celular de células inmunitarias. Las células se tiñeron luego *ex vivo* y se analizaron mediante citometría de flujo. Hay una disminución en las poblaciones de Treg según lo evaluado por la expresión de FoxP3 y Helios (Figura 19d). FoxP3 y Helios se usan como marcadores de células T reguladoras, mientras que pueden definir diferentes subconjuntos de Tregs (Thornton et al, 2016). De manera similar al modelo MC38, hay una disminución tanto en los neutrófilos como en los macrófagos M2 (TAM2) después del bloqueo de IL-1 β (Figura 19e). Además de esto, en este modelo se evaluó el cambio en las poblaciones de células supresoras derivadas de mieloide (MDSC, conforme a sus siglas en inglés) después del tratamiento con anticuerpos. Las MDSC granulocíticas o polimorfonucleares (PMN) se encontraron en números reducidos después del tratamiento con anti-IL-1 β (Figura 19f). Las MDSC son una población mixta de células de origen mieloide que puede suprimir activamente las respuestas de las células T a través de varios mecanismos, incluida la producción de arginasa, las especies reactivas de

oxígeno (ROS, conforme a sus siglas en inglés) y la liberación de óxido nítrico (NO) (Kumar et al, 2016; Umansky et al, 2016). Nuevamente, la disminución de Treg, neutrófilos, macrófagos M2 y PMN MDSC en el modelo LL2 después del bloqueo de IL-1 β argumenta que el microentorno tumoral se está volviendo menos inmunosupresor.

5 TIL en el modelo de cáncer de mama triple negativo 4T1 también muestran una tendencia hacia un microentorno inmunitario menos supresor después de una dosis del anticuerpo sustituto anti-IL-1 β de ratón (Figura 19g-j). Los tumores 4T1 se implantaron por vía subcutánea en el flanco de ratones Balb/c, y los ratones se trataron con un anticuerpo de isotipo o con el anticuerpo anti-IL-1 β cuando los tumores tenían entre 100 y 150 mm³. Los
10 tumores entonces se cosecharon cinco días después de la dosis y se procesaron para obtener una única suspensión celular de células inmunitarias. Las células se tiñeron luego *ex vivo* y se analizaron mediante citometría de flujo. Hay una disminución en las células T CD4⁺ después de una dosis única de un anticuerpo anti-IL-1 β (Figura 19g), y dentro de la población de células T CD4⁺, hay una disminución en las Treg FoxP3 + (Figura 19h). Además, hay una
15 disminución tanto en las poblaciones de TAM2 como de neutrófilos después del tratamiento de los ratones portadores de tumor (Figura 19i). Todos estos datos juntos nuevamente argumentan que el bloqueo de IL-1 β en el modelo de ratón de cáncer de mama 4T1 conduce a un microentorno inmunitario menos supresor. Además de esto, en este modelo, las poblaciones de MDSC también se evaluaron después del tratamiento con anticuerpo. Tanto la
20 MDSC granulocítica (PMN) como la MDSC monocítica se encontraron en números reducidos después del tratamiento anti-IL-1 β (Figura 19j). Estos hallazgos en combinación con los cambios en Treg, macrófagos M2 y las poblaciones de neutrófilos describen una disminución en el microentorno tumoral inmunosupresor en el modelo de tumor 4T1.

Si bien estos datos provienen de modelos de cáncer de colon, pulmón y mama, los datos
25 pueden extrapolarse a otros tipos de cáncer. Aunque estos modelos no se correlacionan completamente con los cánceres humanos del mismo tipo, el modelo MC38 en particular es un buen modelo sustituto para el cáncer colorrectal (CRC) hipermutado/MSI (inestable de microsatélites). Según la caracterización transcriptómica de la línea celular MC38, cuatro de las mutaciones impulsoras en esta línea corresponden a puntos críticos conocidos en el CRC humano, aunque estos se encuentran en diferentes posiciones (Efremova et al, 2018). Si bien
30 esto no hace que el modelo de ratón MC38 sea idéntico al CRC humano, sí significa que MC38 puede ser un modelo pertinente para el CRC MSI humano. En general, los modelos de ratones

no siempre se correlacionan con el mismo tipo de cáncer en humanos debido a diferencias genéticas en los orígenes del cáncer en ratones frente a humanos. Sin embargo, al examinar las células inmunitarias infiltrantes, el tipo de cáncer no siempre es importante, ya que las células inmunitarias son más relevantes. En este caso, dado que tres modelos diferentes de ratones muestran una disminución similar en el microentorno supresor del tumor, el bloqueo de IL-1 β parece conducir a un microentorno tumor por lo menos supresor. El alcance del cambio en la supresión inmunitaria con múltiples tipos de células (Treg, TAM, neutrófilos) que muestra una disminución en comparación con el control de isotipo en modelos de tumor de ratón singénico de tumor múltiple es un nuevo hallazgo para el bloqueo de IL-1 β en modelos de cáncer de ratón. Si bien antes se han observado disminuciones de las células supresoras, los múltiples tipos de células en cada modelo son un hallazgo novedoso. Además, se han observado cambios en las poblaciones de MDSC en los modelos 4T1 y carcinoma de pulmón de Lewis (LL2) corriente descendente de IL-1 β , pero el hallazgo en el modelo LL2 de que el bloqueo de IL-1 β puede conducir a la reducción de MDSC es novedoso para este estudio, y el sustituto de canakinumab en ratones (Elkabets et al, 2010).

Aunque estos modelos no se correlacionan completamente con los cánceres humanos del mismo tipo, el modelo MC38 en particular es un buen modelo sustituto para el cáncer colorrectal (CRC) hipermutado/MSI (inestable de microsatélites). Según la caracterización transcriptómica de la línea celular MC38, cuatro de las mutaciones impulsoras en esta línea corresponden a puntos críticos conocidos en el CRC humano, aunque estos se encuentran en diferentes posiciones (Efremova et al, 2018). Si bien esto no hace que el modelo de ratón MC38 sea idéntico al CRC humano, sí significa que MC38 puede ser un modelo pertinente para el CRC MSI humano (Efremova M, et al. Nature Communications 2018; 9: 32).

Ejemplo 8.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia y seguridad de canakinumab en combinación con docetaxel frente a placebo en combinación con docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) previamente tratados con inhibidores de PD-L1 y quimioterapia a base de platino.

Este es un estudio de 2 partes:

Parte 1: preinclusión de seguridad.

Antes de la parte aleatorizada del estudio, se realiza una preinclusión de seguridad para confirmar el Régimen Recomendado de Fase 3 (RP3R) de la combinación de canakinumab y docetaxel.

Un mínimo de 6 sujetos son tratados con dosis completas de docetaxel y nivel de dosis de canakinumab 1 (DL1): canakinumab 200 mg administrados por vía subcutánea (s. c.) + docetaxel 75 mg/m² administrados por vía intravenosa (i. v.) en el Día 1 de cada ciclo de 21 días.

Los sujetos son evaluados durante por lo menos 2 ciclos completos de tratamiento (21 días por ciclo; un total de 42 días) para una evaluación de seguridad (DLT– Toxicidades limitantes de la dosis) para definir RP3R. Una vez confirmados esta dosis y este programa, comenzará la parte aleatoria del estudio.

Si se considera necesario, se podrían inscribir pacientes adicionales en la cohorte de Nivel de Dosis 1 (DL1), o también podría considerarse una reducción del nivel de Dosis menos 1 (DL–1), donde el intervalo de administración de canakinumab de Q3W a Q6W se aumenta mientras se mantiene la dosis de canakinumab y se mantiene la dosis y el programa de docetaxel.

Parte 2: parte doble ciego, aleatorizada, controlada con placebo.

Una vez que RP3R se determina en la fase de preinclusión de seguridad, comienza el ensayo principal. Los sujetos son aleatorizados a uno de los siguientes 2 grupos/brazos de tratamiento en una relación de 1:1, o bien a docetaxel con canakinumab, o docetaxel con placebo, después de que el sujeto ha cumplido con todos los criterios de ingreso:

- Brazo A:
- canakinumab s. c en RP3R + docetaxel 75 mg/m² i. v. Día–1 de cada ciclo de 21 días (Q3W).
- Brazo B:
- placebo s. c. a RP3R + docetaxel 75 mg/m² i. v. Q3W.

25 Fase de tratamiento:

El tratamiento del estudio comienza en el Ciclo 1 Día 1 con la primera administración del tratamiento del estudio. Los sujetos continúan el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad por RECIST 1.1 documentado por la evaluación del investigador, la toxicidad inaceptable que impide el tratamiento adicional, el inicio de una nueva terapia antineoplásica, la retirada del consentimiento, la decisión del médico, embarazo, la pérdida del seguimiento, la muerte o la finalización del estudio por el patrocinador.

Cada ciclo de tratamiento es de 21 días (la duración del ciclo de 21 días se fija independientemente de si se retiene la dosis de docetaxel y/o canakinumab).

Criterios de inclusión.

1. NSCLC histológicamente confirmado localmente avanzado/metastásico (estadio IIIB o IV según AJCC/IASLC v. 8).

2. El sujeto recibió una quimioterapia previa a base de platino y una terapia previa con inhibidor de PD–L1 para la enfermedad localmente avanzada o metastásica:

- El sujeto puede haber recibido la quimioterapia a base de platino para la enfermedad avanzada o metastásica y el inhibidor de PD–L1, o bien juntos (en la misma línea de tratamiento) o secuencialmente (dos líneas diferentes de tratamiento), y luego progresaron.

- Los sujetos que recibieron el inhibidor PD–L1 como mantenimiento (sin progresión en la quimioterapia doble de platino) y progresaron con PD–L1 son elegibles.

- Los sujetos que recibieron quimioterapia complementaria o neocomplementaria doble de platino (después de la cirugía y/o radioterapia) y un inhibidor de PD–L1 y desarrollaron enfermedad recurrente o metastásica mientras estaban en tratamiento, o dentro de los 12 meses de completar la terapia son elegibles.

- Los sujetos con enfermedad recurrente > 12 meses después de la quimioterapia complementaria o neocomplementaria a base de platino, que también progresaron posteriormente durante o después de un régimen doble de platino y un inhibidor de PD–L1 (administrados juntos o secuencialmente para tratar la recurrencia) son elegibles.

Criterio de exclusión.

Los sujetos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios no son elegibles para su inclusión en este estudio.

1. Paciente que previamente recibió docetaxel, canakinumab (u otro inhibidor de IL–1 β), o cualquier otra terapia sistémica para su NSCLC localmente avanzado o metastásico diferente de una quimioterapia a base de platino y un inhibidor de PD–L1 previo.

- Nota: la terapia sistémica previa complementaria o neocomplementaria no se cuenta como una línea de terapia sistémica para el NSCLC avanzado, a menos que ocurriera una recaída durante el tratamiento o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización.

2. Sujeto con mutación sensibilizante de EGFR y/o reordenamiento de ALK mediante pruebas de laboratorio locales.

- Nota: Los pacientes con mutación BRAF V600 conocida o ROS1–positivo serán excluidos.

- Nota: Los pacientes con NSCLC de histología de célula escamosa pura pueden iniciar el tratamiento sin prueba de EGFR o ALK o resultado.

Análisis de los criterios de valoración primarios.

Parte de preinclusión de seguridad.

- 5 El criterio de valoración primario es la incidencia de toxicidades limitantes de la dosis en los primeros 42 días de dosificación asociadas con la administración de canakinumab en combinación con docetaxel y, por lo tanto, determinar el Régimen de Fase 3 Recomendado (RP3R) de la combinación de canakinumab y docetaxel para la parte aleatorizada.

Parte aleatorizada de fase III.

- 10 El objetivo principal es comparar la sobrevida general (OS) en el brazo de docetaxel más canakinumab frente al brazo de docetaxel más placebo. OS se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización/inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Según los datos disponibles (Herbst et al 2016, Rittmeyer et al 2017), se espera que la mediana de sobrevida general (OS) en el brazo de docetaxel más placebo sea de alrededor de 8 meses.
- 15 Se espera que el tratamiento con docetaxel más canakinumab produzca una reducción del 43% en la tasa de riesgo para OS, es decir, una relación de riesgo esperada de 0,57 (que corresponde a un aumento en la mediana de OS a 14 meses bajo el supuesto del modelo exponencial).

- 20 **Ejemplo 9. Un estudio de fase 1b de gevokizumab en combinación con la terapia de estándar de atención en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) de primera y segunda línea, carcinoma gastroesofágico metastásico de segunda línea y carcinoma de células renales metastásico (mRCC) de línea avanzada.**

La población de estudio incluye pacientes en cuatro cohortes:

- 25 Cohorte 1, mCRC de primera línea: los pacientes no han recibido tratamiento sistémico previo para la intención metastásica ni tratamiento complementario previo (excepto como radiosensibilizador).

Cohorte 2, mCRC de segunda línea: los pacientes han progresado o han sido intolerantes a una línea previa de quimioterapia en el contexto de la enfermedad metastásica. La quimioterapia de la línea previa debe incluir por lo menos una fluoropirimidina y oxaliplatino.

- 30 La terapia de mantenimiento se cuenta como una línea de terapia separada. El nuevo desafío con oxaliplatino está permitido, y se considera parte del régimen de primera línea para la enfermedad metastásica. Tanto el tratamiento inicial de oxaliplatino como el posterior desafío

se consideran como un solo régimen. Los pacientes no han tenido exposición previa al irinotecán. Los pacientes no tienen antecedentes de síndrome de Gilbert ni de ninguno de los siguientes genotipos: UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28 o UGT1A1*6/*28.

Cohorte 3, cáncer gastroesofágico metastásico de segunda línea: los pacientes tienen adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica localmente avanzado, no resecable o metastásico (cáncer gástrico no diferenciado o de células no escamosas), que ha progresado o ha sido intolerante a la terapia sistémica de primera línea con cualquier doblete de platino/fluoropirimidina, con o sin antraciclina (epirrubicina o doxorubicina). El paciente no ha recibido otra quimioterapia. El paciente no ha recibido ninguna terapia sistémica previa dirigida a VEGF o las vías de señalización de VEGFR. Se permiten otras terapias dirigidas previas, si se suspenden por lo menos 28 días antes de la aleatorización. El nivel sérico de hsCRP debe ser ≥ 10 mg/L para su inclusión en la cohorte de expansión.

Cohorte 4, mRCC de línea avanzada: los pacientes tienen mRCC con un componente de células claras, y han recibido una o dos líneas de tratamiento para mRCC. Por lo menos una línea de tratamiento debe incluir terapia antiangiogénica durante por lo menos 4 semanas (agente único o combinación) y con progresión radiográfica durante esta línea de tratamiento. Los pacientes no han recibido cabozantinib previo. Los pacientes no han recibido ≥ 3 líneas de terapia sistémica para el tratamiento de mRCC. El nivel sérico de hsCRP debe ser ≥ 10 mg/L para su inclusión en la cohorte de expansión.

Fase de preinclusión de seguridad.

El ensayo incluye una preinclusión de seguridad antes del inicio del estudio de fase 1b. Se inscribirán un mínimo de seis pacientes por nivel de dosis por cohorte. En todas las cohortes, gevokizumab se administra en una infusión IV de 120 mg una vez cada 28 días. Se evaluará una dosis de 90 mg IV, 60 mg IV o 30 mg IV una vez cada 28 días con un mínimo de 6 pacientes adicionales, si no se tolera la dosis inicial. Un paciente se considerará evaluable para la decisión de dosis para la fase de expansión si el paciente ha recibido por lo menos 1 infusión de gevokizumab, ha tomado por lo menos el 50% de la dosis planificada de los compañeros de combinación, y ha tenido evaluaciones de seguridad durante un período mínimo de 8 semanas, o ha tenido una toxicidad limitante de la dosis durante las primeras 8 semanas.

La dosis de seguridad de gevokuzumab se determinará como Régimen Recomendado de Fase 1b (RP1bR), y se usará en la fase de expansión.

Los compañeros de combinación se dosifican de la siguiente manera:

Cohorte 1, Gevokizumab + FOLFOX + bevacizumab: Bevacizumab administrado a 5 mg/kg IV el día 1 y el día 15 de un ciclo de 28 días. FOLFOX6 modificado: oxaliplatino administrado a 85 mg/m² IV, leucovorina (ácido folínico) 400 mg/m² IV y bolo de 5-fluorouracilo 400 mg/m² IV, seguido de 2400 mg/m² como infusión continua de 46 h el día 1 y el día 15 de un ciclo de 28 días.

Cohorte 2, Gevokizumab + FOLFIRI + bevacizumab: Bevacizumab administrado a 5 mg/kg IV el día 1 y el día 15 de un ciclo de 28 días. FOLFIRI: irinotecán administrado a 180 mg/m² IV, leucovorina (ácido folínico) 400 mg/m² IV, y bolo de 5-fluorouracilo 400 mg/m² IV seguido de 2400 mg/m² como infusión continua de 46 h los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días.

Cohorte 3, Gevokizumab + paclitaxel + ramucirumab: Ramucirumab administrado a 8 mg/kg IV el día 1 y el día 15 de un ciclo de 28 días. Paclitaxel administrado a 80 mg/m² IV los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días.

Cohorte 4, Gevokizumab + cabozantinib: Cabozantinib administrado a 60 mg por vía oral una vez por día en un ciclo de 28 días.

Fase de expansión.

El objetivo de la fase de expansión es evaluar la eficacia preliminar y la seguridad de la terapia de combinación en cada cohorte. El objetivo primario será la tasa de sobrevida libre de progresión (PFS), evaluada por RECIST v1.1 en los meses especificados. La PFS se define como el tiempo desde la fecha de la primera dosis del tratamiento del estudio hasta la fecha de la primera progresión radiológica documentada o la muerte por cualquier causa. Para la cohorte 1 se evaluará a los 16 meses, para la cohorte 2, a los 10 meses, para la cohorte 3, a los 6,5 meses, y para la cohorte 4, a los 10 meses. La tasa de respuesta general (ORR), la tasa de control de enfermedad (DCR), la duración de la respuesta (DOR) y la sobrevida general (OS) son objetivos secundarios para las cuatro cohortes; así como la evaluación de la seguridad y la tolerabilidad de las combinaciones, y la inmunogenicidad y PK de gevokizumab en los regímenes de combinación.

La fase de expansión logrará por lo menos 40 pacientes tratados (20 CRP alta y 20 CRP baja) en la cohorte 1 y la cohorte 2 (cada una), y por lo menos 20 pacientes tratados (CRP alta) en la cohorte 3 y la cohorte 4 (cada una). Los pacientes en la fase de preinclusión de seguridad tratados con el nivel de dosis recomendado se contarán para el número de cohorte en la fase de expansión. Por lo tanto, por lo menos 120 pacientes tratados serán tratados en total en el estudio.

La dosis será sobre la base de los resultados de seguridad. En la fase de expansión, los pacientes de la cohorte 1 y la cohorte 2 se estratificarán según sus niveles de referencia de hsCRP (CRP baja definida como <10 mg/L, y CRP alta definida como ≥ 10 mg/L). En la fase de expansión, los pacientes en la cohorte 3 y la cohorte 4 se seleccionarán en función de que su nivel de referencia de hsCRP sea ≥ 10 mg/L.

Los pacientes continuarán recibiendo el tratamiento del estudio y serán seguidos según el cronograma de evaluaciones hasta la progresión de la enfermedad según RECIST 1.1 o hasta la interrupción del estudio por cualquier motivo.

Ejemplo 10. Un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase III, de quimioterapia a base de pembrolizumab + platino, con o sin Canakinumab como terapia de primera línea para sujetos con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso y no escamoso localmente avanzado o metastásico.

La población de estudio incluye pacientes adultos con estadio IIIB localmente avanzado de primera línea (no elegible para quimioterapia con radiación definitiva) o cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico en estadio IV, sin mutaciones EGFR o translocación ALK. Solo se incluyen los pacientes que no hayan sido tratados previamente con ninguna terapia sistémica contra el cáncer, con la excepción de la terapia complementaria o neocomplementaria (si la recaída ha ocurrido más de 12 meses desde el final de dicha terapia). Además, los sujetos deben estar sin la mutación B–RAF conocida o las aberraciones genéticas ROS–1.

Preinclusión de seguridad antes del inicio del estudio de fase III.

La parte del estudio de preinclusión de seguridad no aleatorizada se realizará con canakinumab en combinación con pembrolizumab y tres quimioterapias dobles a base de platino: carboplatino + pemetrexed (pacientes con tumores no escamosos), cisplatino + pemetrexed (pacientes con tumores no escamosos) y carboplatino + paclitaxel (pacientes con tumor escamoso o no escamoso). Los sujetos de histología tumoral no escamosa que reciben paclitaxel–carboplatino con pembrolizumab en el período de preinclusión de seguridad y logran enfermedad estable (SD, conforme a sus siglas en inglés) o mejor recibirán mantenimiento con pemetrexed después de completar la inducción. La dosis de canakinumab comenzará en 200 mg cada tres semanas (Q3W).

El objetivo primario es determinar el régimen de dosis recomendado de Fase III (RP3R) de canakinumab en combinación con pembrolizumab y quimioterapia. Los objetivos secundarios

son caracterizar la seguridad y la tolerabilidad, farmacocinética, inmunogenicidad, y evaluar la actividad antitumoral clínica preliminar.

El análisis para determinar el régimen de dosis de fase III recomendado (RP3R) se realizará cuando por lo menos 6 pacientes evaluables en cada una de las 3 cohortes de tratamiento hayan observado toxicidad limitante de la dosis (DLT) durante por lo menos 42 días en el nivel de dosis inicial para establecer la RP3R. Los pacientes evaluables se definirán de la siguiente manera:

- Han recibido la dosis completa de 200 mg de pembrolizumab IV durante por lo menos 2 ciclos (21 días = 1 ciclo) y por lo menos el 75% de la dosis planificada de 2 ciclos de quimioterapia, y
- Han recibido por lo menos 2 dosis de canakinumab a 200 mg s. c., ya sea cada 3 semanas, ya sea cada 6 semanas, y
- Han sido seguidos durante por lo menos 42 días por eventos adversos.

Se pueden inscribir pacientes adicionales en otros niveles de dosis (nivel de dosis menos 1, por ejemplo, manteniendo la dosis de otros componentes, pero aumentando el intervalo entre las administraciones de canakinumab a 6 semanas) en caso de que sea necesario reducir la dosis. La RP3R de canakinumab que se administrará en combinación con el doblete a base de platino se establecerá en función de la preinclusión de seguridad de este estudio.

Porción del estudio de fase III aleatorizada.

Aproximadamente 600 pacientes serán aleatorizados para recibir canakinumab o placebo correspondiente en combinación con quimioterapia de inducción a base de platino (platino + pemetrexed para histología no escamosa, y quimioterapia a base de platino + taxano, para histología escamosa) + pembrolizumab, administrados durante hasta 4 ciclos, seguido de canakinumab o placebo correspondiente en combinación con el mantenimiento de pembrolizumab (los pacientes con histología no escamosa también recibirán quimioterapia durante el mantenimiento).

Los objetivos primarios son comparar la sobrevida libre de progresión (PFS) según RECIST 1.1 y la sobrevida general (OS) entre los dos brazos de tratamiento (canakinumab frente a placebo). Los objetivos secundarios son evaluar las tasas de respuesta general (ORR), la tasa de control de enfermedad (DCR), el tiempo hasta la respuesta, la duración de la respuesta, el perfil de seguridad, la inmunogenicidad, farmacocinética, los resultados informados por el paciente.

La PFS se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera progresión documentada de la enfermedad según la evaluación del investigador local de acuerdo con RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa. La OS se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. PFS2 se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera progresión documentada en la terapia de la siguiente línea o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. ORR se define como la proporción de sujetos con la mejor respuesta general de respuesta completa o respuesta parcial.

El tratamiento continuará hasta que se documente la progresión de la enfermedad o la interrupción del tratamiento por cualquier motivo. Sin embargo, el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad según RECIST 1.1 puede continuarse para pacientes clínicamente estables, que están obteniendo beneficios clínicos, tienen PD por criterios de respuesta inmunitaria (iCPD por iRECIST) y toleran el tratamiento.

Tabla 1. Características clínicas iniciales de los participantes en CANTOS, entre aquellos que desarrollaron y no desarrollaron cáncer incidental durante el seguimiento.

	Sin cáncer incidental		Cáncer incidental no pulmonar		Cáncer de pulmón incidental	
	Placebo (N=3113)	Canakinumab (N=6286)	Placebo (N=179)	Canakinumab (N=377)	Placebo (N=61)	Canakinumab (N=68)
Edad (años)	61,0	61,0	67,0	66,0	66,0	64,0
Sexo femenino (%)	26,3	25,8	22,3	22,5	14,8	26,5
Estado de tabaquismo (%)						
Fumador actual	22,3	23,6	25,7	24,7	45,9	42,6
Exfumador	48,0	46,5	55,3	48,8	50,8	54,4
Nunca fumó	29,7	29,9	19,0	26,5	3,3	2,9
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29,8	29,8	29,0	30,1	28,3	29,7
Circunferencia de cintura (cm)	104	104	103	106	106	110
Uso de alcohol (% , > 1/día)	4,0	3,9	5,6	4,5	3,3	2,9
Hipertensión (%)	78,8	79,6	84,9	84,9	78,7	73,5

Diabetes (%)	39,7	39,9	40,8	44,3	45,9	38,2
Ejercicio diario (%)	17,5	16,9	19,6	18,1	11,5	10,3
hsCRP (mg/L)	4,1	4,2	4,3	4,4	6,8	6,0
Interleuquina-6 (ng/L)	2,6	2,6	3,0	2,6	3,4	3,1
Colesterol total (mg/dL)	161	160	152	153	159	160
Colesterol LDL (mg/dL)	83	83	76	75	77	80
Colesterol HDL (mg/dL)	44	44	46	45	45	42
Triglicéridos (mg/dL)	139	140	127	130	140	135
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	79	79	75	74	72	78

* Se muestran las medianas de niveles dentro del grupo, de características para variables continuas, y los porcentajes para variables dicotómicas.

Tabla 2. Tasas de incidencia (por 100 personas-año) y relaciones de riesgo para todos los tipos de cáncer incidental, cáncer de pulmón y cáncer no pulmonar en CANTOS.

		Dosis de Canakinumab (SC q 3 meses)				Valor P para tendencia a través de las dosis
Resultado clínico	Placebo (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	Todas las dosis (N=6717)	
Cualquier cáncer (todos)						
Tasa de incidencia (N)	1,88 (231)	1,85 (144)	1,69 (143)	1,72 (144)	1,75 (431)	0,31
Relación de riesgo	1,00	0,99	0,90	0,91	0,93	
95 % CI	(referente)	0,80–1,22	0,73–1,11	0,74–1,12	0,79–1,09	
P	(referente)	0,91	0,31	0,38	0,38	
Cualquier cáncer (mortal)						
Tasa de incidencia (N)	0,64 (81)	0,55 (44)	0,50 (44)	0,31 (27)	0,45 (115)	0,0007
Relación de riesgo	1,00	0,86	0,78	0,49	0,71	
95% CI	(referente)	0,59–1,24	0,54–1,13	0,31–0,75	0,53–0,94	
P	(referente)	0,42	0,19	0,0009	0,016	
Cáncer de pulmón (todos)						
Tasa de incidencia (N)	0,49 (61)	0,35 (28)	0,30 (26)	0,16 (14)	0,27 (68)	<0,0001
Relación de riesgo	1,00	0,74	0,61	0,33	0,55	
95% CI	(referente)	0,47–1,17	0,39–0,97	0,18–0,59	0,39–0,78	
P	(referente)	0,20	0,034	<0,0001	0,0007	
Cáncer de pulmón (mortal)						
Tasa de incidencia (N)	0,30 (38)	0,20 (16)	0,19 (17)	0,07 (6)	0,15 (39)	0,0002
Relación de riesgo	1,00	0,67	0,64	0,23	0,51	

95% CI	(referente)	0,37–1,20	0,36–1,14	0,10–0,54	0,33–0,80	
P	(referente)	0,18	0,13	0,0002	0,0026	
Cáncer no pulmonar (todos)						
Tasa de incidencia (N)	1,46 (179)	1,55 (121)	1,44 (122)	1,60 (134)	1,53 (377)	0,54
Relación de riesgo	1,00	1,08	0,99	1,10	1,05	
95% CI	(referente)	0,85–1,36	0,78–1,24	0,88–1,37	0,88–1,26	
P	(referente)	0,54	0,91	0,42	0,58	
Cáncer no pulmonar (mortal)						
Tasa de incidencia (N)	0,39 (49)	0,38 (30)	0,34 (30)	0,24 (21)	0,32 (81)	0,06
Relación de riesgo	1,00	0,96	0,88	0,63	0,82	
95% CI	(referente)	0,61–1,51	0,56–1,39	0,38–1,04	0,58–1,17	
P	(referente)	0,86	0,60	0,07	0,28	

Tabla 3. Efectos de canakinumab en comparación con placebo sobre plaquetas, leucocitos, neutrófilos y eritrocitos informados como eventos adversos y luego de 12 meses de tratamiento con fármaco de estudio durante CANTOS.

	Dosis de Canakinumab (SC q 3 meses)						
Evento adverso	Placebo (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	Todas las dosis (N=6717)	Valor P para tendencia a través de las dosis	Valor P para grupos de dosis combinadas
Trombocitopenia (informes AE)+	53 (0,43)	44 (0,56)	46 (0,54)	60 (0,71)	150 (0,60)	0,010	0,029
Plaquetas (a 12 meses)*							
Normal N (%)	2731 (91,1)	1741 (88,9)	1777 (87,5)	1698 (84,0)	5216 (86,8)	<0,0001	<0,0001
Grado 1 (75.000–<LLN)	259 (8,6)	214 (10,9)	252 (12,4)	316 (15,6)	782 (13,0)		
Grado 2 (50.000–<75.000)	6 (0,20)	3 (0,15)	1 (0,05)	6 (0,30)	10 (0,17)		
Grado 3 (25.000–<50.000)	1 (0,03)	0 (0,00)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,07)		
Grado 4 (<25.000)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)		
Leucopenia (informes AE)+	30 (0,24)	24 (0,30)	32 (0,37)	44 (0,52)	100 (0,40)	0,001	0,013
Leucocitos (a 12 meses)*							
Alta (>15.000)	11 (0,37)	9 (0,46)	9 (0,44)	2 (0,10)	20 (0,33)	0,09	0,56
Normal (3000–<15.000)	2980 (99,3)	1944 (99,2)	2016 (99,0)	2018 (99,5)	5978 (99,2)		
Baja (<3000)	9 (0,30)	7 (0,36)	11 (0,54)	9 (0,44)	27 (0,45)		
Neutropenia (informes AE)	7 (0,06)	4 (0,05)	6 (0,07)	15 (0,18)	25 (0,10)	0,003	0,17
Neutrófilos (a 12 meses)*							
Normal N (%)	2954 (99,4)	1917 (99,4)	1991 (99,1)	1983 (99,2)	5891 (99,2)	0,33	0,72
Grado 1 (1500–<LLN)	5 (0,17)	4 (0,21)	4 (0,20)	6 (0,30)	14 (0,24)		
Grado 2 (1000–<1500)	10 (0,34)	6 (0,31)	12 (0,60)	10 (0,50)	28 (0,47)		

Grado 3 (500–<1000)	3 (0,10)	2 (0,10)	2 (0,10)	1 (0,05)	5 (0,08)		
Grado 4 (<500)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)		
Anemia (informes AE)	168 (1,37)	63 (0,80)	102 (1,21)	110 (1,31)	275 (1,11)	0,57	0,033
Eritrocitos (a 12 meses)**							
Alta (>6,8)	2 (0,07)	1 (0,05)	0 (0,00)	3 (0,15)	4 (0,07)	0,31	0,62
Normal (3,3–6,8)	2993 (99,7)	1954 (99,7)	2031 (99,8)	2017 (99,4)	6002 (99,6)		
Baja (<3,3)	6 (0,20)	5 (0,26)	5 (0,25)	9 (0,44)	19 (0,32)		

+ Consultas normalizadas MedDRA

* Valores por mm cúbico

** $\times 10^{12}$

5 **Tabla 4.** Tasas de incidencia (por 100 personas–año), número (N) de eventos adversos graves (SAE, conforme a sus siglas en inglés), y datos de laboratorio de seguridad en tratamiento seleccionados (% , N), estratificados por grupo de estudio.

	Dosis de Canakinumab (SC q 3 meses)						
Evento adverso o parámetro de laboratorio	Placebo (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	Todas las dosis (N=6717)	Valor P para tendencia a través de las dosis	Valor P para grupos de dosis combinadas
Cualquier SAE	11,8 (1192)	11,4 (740)	11,6 (803)	12,3 (833)	11,7 (2376)	0,41	0,86
Cualquier infección SAE	2,83 (339)	2,97 (225)	3,12 (257)	3,25 (265)	3,11 (747)	0,09	0,14
Celulitis	0,24 (30)	0,23 (18)	0,37 (32)	0,41 (35)	0,34 (85)	0,018	0,10
Neumonía	0,89 (111)	0,90 (71)	0,92 (79)	0,97 (83)	0,93 (233)	0,54	0,69
Tracto urinario	0,22 (27)	0,18 (14)	0,24 (21)	0,20 (17)	0,21 (52)	0,84	0,87
Infecciones oportunistas ++	0,18 (23)	0,16 (13)	0,15 (13)	0,20 (17)	0,17 (43)	0,97	0,78
Colitis pseudomembranosa +	0,03 (4)	0,11 (9)	0,05 (4)	0,12 (10)	0,09 (23)	0,10	0,038
Infección mortal/septicemia	0,18 (23)	0,31 (25)	0,28 (24)	0,34 (29)	0,31 (78)	0,09	0,023
Otros eventos adversos							
Reacción en sitio de inyección++	0,23 (29)	0,27 (21)	0,28 (24)	0,30 (26)	0,28 (71)	0,49	0,36
Artritis+	3,20 (373)	2,07 (158)	2,12 (176)	2,43 (198)	2,21 (532)	0,005	<0,001
Artrosis	1,62 (196)	1,15 (90)	1,10 (93)	1,25 (105)	1,17 (288)	0,038	0,001
Gota	0,80 (98)	0,42 (33)	0,31 (27)	0,37 (32)	0,37 (92)	<0,001	<0,001

Lesión hepática inducida por fármaco (SAE)++	0,18 (23)	0,15 (12)	0,13 (11)	0,05 (4)	0,11 (27)	0,004	0,054
Cualquier hemorragia+	3,95 (455)	3,26 (244)	4,09 (323)	3,75 (296)	3,71 (863)	0,94	0,31
Hepático							
ALT > 3x normal %, (N)	1,4 (46)	1,9 (42)	1,9 (44)	2,0 (45)	2,0 (131)	0,19	0,059
AST > 3x normal %, (N)	1,1 (36)	1,5 (32)	1,5 (35)	1,5 (34)	1,5 (101)	0,29	0,11
ALP > 3x normal %, (N)	0,4 (15)	0,5 (11)	0,4 (10)	0,5 (12)	0,5 (33)	0,67	0,81
Bilirrubina >2x normal %, (N)	0,8 (26)	1,0 (21)	0,7 (15)	0,7 (15)	0,8 (51)	0,34	0,82

+ Consultas normalizadas MedDRA

++ Categorización de eventos adversos de especial interés por el patrocinador.

Tabla 5. Proporción de hsCRP mes 3 < punto de corte (mediana y 95% intervalo de predicción).

Escenario ^{##} / Punto de corte (mg/L)	300 mg Q12W	200 mg Q3W	300 mg Q4W
1 / 2,0	0,6615 (0,6380, 0,6840)	0,7715 (0,7480, 0,7940)	0,7715 (0,7480, 0,7940)
1 / 1,8	0,5860 (0,5615, 0,6105)	0,7110 (0,6860, 0,7355)	0,7110 (0,6865, 0,7355)
2 / 2,0	0,5355 (0,5075, 0,5610)	0,6450 (0,6135, 0,6765)	0,6450 (0,6135, 0,6770)
2 / 1,8	0,4610 (0,4345, 0,4860)	0,5760 (0,5440, 0,6070)	0,5760 (0,5440, 0,6065)
3 / 2,0	0,1560 (0,1265, 0,1890)	0,2110 (0,1674, 0,2595)	0,2110 (0,1674, 0,2595)
3 / 1,8	0,1095 (0,0850, 0,1340)	0,1495 (0,1150, 0,1890)	0,1495 (0,1150, 0,1885)

De Escenario 1 a Escenario 3, la gravedad del cáncer de pulmón aumentó. Las medias de hsCRP inicial son 6,18 mg/L, 9,75 mg/L y 23,94 mg/L, respectivamente.

Tabla S1. Características clínicas iniciales de participantes de CANTOS por estado de tratamiento.

	Dosis de Canakinumab (SC q 3 meses)				
Características	Placebo (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	T Dosis (N=6717)
Media de edad (años)	61,1	61,1	61,2	61,1	61,1
Sexo femenino (%)	25,9	24,9	25,2	26,8	25,6
Fumador actual (%)	22,9	24,5	23,4	23,7	23,8

Índice de masa corporal (kg/m ²)	29,7	29,9	29,8	29,8	29,9
Hipertensión (%)	79,1	80,7	79,4	79,5	79,9
Diabetes (%)	39,9	39,4	41,8	39,2	40,1
Infarto de miocardio calificante (%)					
STEMI	54,0	56,7	53,9	53,6	54,7
No STEMI	33,9	32,7	34,2	33,6	33,5
Desconocido/faltante	12,1	10,6	11,8	12,8	11,7
Antecedentes de PCI (%)	65,6	67,0	68,1	66,7	67,3
Antecedentes de CABG (%)	14,0	13,9	14,2	14,0	14,0
Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (%)	21,6	20,8	20,9	23,1	21,6
Terapia disminución de lípidos (%)	93,7	94,0	92,7	93,5	93,3
Inhibidores de renina–angiotensina (%)	79,8	79,3	79,8	79,6	79,3
Agentes contra la isquemia* (%)	92,1	91,0	91,2	91,1	91,0
hsCRP (mg/L)	4,1	4,25	4,25	4,15	4,2
IL-6 (ng/L)	2,61	2,53	2,56	2,59	2,56
Colesterol total (mg/dL)	160,5	159,0	159,0	161,0	159,7
Colesterol LDL (mg/dL)	82,8	81,2	82,4	83,5	82,0
Colesterol HDL (mg/dL)	44,5	43,7	43,7	44,0	43,7
Triglicéridos (mg/dL)	139,0	139,9	139,1	138,2	139,1
eGFR (mL/min/1,73m ²)	79,0	79,0	79,0	78,0	78,5
Pérdida de seguimiento N (%)	9 (0,27)	9 (0,41)	5 (0,22)	4 (0,18)	18 (0,27)

STEMI = infarto de miocardio con elevación del ST; PCI = intervención coronaria percutánea; CABG = cirugía de injerto de derivación coronaria; hsCRP = proteína C–reactiva de alta sensibilidad; HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; eGFR = tasa de filtración glomerular estimada.

5 * Agentes betabloqueantes, nitratos o agentes bloqueantes de los canales de calcio.

Se presentan las medianas de valores para todas las variables plasmáticas medidas y el índice de masa corporal.

Tabla S2. Tasas de incidencia (por 100 personas–año) y relaciones de riesgo para cáncer de pulmón entre fumadores actuales y exfumadores.

		Dosis de Canakinumab (SC q 3 meses)				Valor P para tendencia a través de las dosis
	Placebo (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	Todas las dosis (N=6717)	
Cáncer de pulmón, fumadores actuales						
Tasa de incidencia (N)	0,97 (28)	0,46 (9)	0,75 (15)	0,25 (5)	0,49 (29)	0,005
Relación de riesgo	1,00	0,49	0,76	0,25	0,50	
95 % CI	(referente)	0,23–1,05	0,40–1,42	0,10–0,65	0,30–0,84	
P	(referente)	0,06	0,38	0,002	0,007	

Cáncer de pulmón, exfumadores						
Tasa de incidencia (N)	0,51 (31)	0,48 (18)	0,25 (10)	0,23 (9)	0,31 (37)	0,006
Relación de riesgo	1,00	0,95	0,48	0,44	0,61	
95% CI	(referente)	0,53–1,71	0,24–0,99	0,21–0,92	0,38–0,99	
P	(referente)	0,87	0,041	0,025	0,043	

Tabla S3. Tasas de incidencia por 100 personas–año y (número) para tipos de cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer no pulmonar específicos de sitio en CANTOS.

	Dosis de Canakinumab (SC q 3 meses)						
Tipo o sitio de cáncer	Placebo (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	Todas las dosis (N=6717)	Valor P para tendencia a través de las dosis	Valor P para grupos de dosis combinadas
Cáncer de pulmón							
Adenocarcinoma o carcinoma de células grandes poco diferenciado o no especificado	0,41 (52)	0,33 (26)	0,27 (23)	0,12 (10)	0,23 (59)	<0,001	0,002
Carcinoma de pulmón de células escamosas	0,03 (4)	0,01 (1)	0,02 (2)	0,03 (3)	0,02 (6)	0,74	0,65
Cáncer de pulmón de células pequeñas	0,04 (5)	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (3)	NA	NA
Cáncer pleural	0,01(1)	0	0	0	0	NA	NA
Otros sitios de cáncer							
Piel							
Carcinoma de célula basal	0,18(23)	0,28(22)	0,29(25)	0,21(18)	0,26(65)	0,80	0,16
Cáncer de piel de células escamosas	0,16(20)	0,10(8)	0,15(13)	0,27(23)	0,17(44)	0,036	0,74
Melanoma	0,02(3)	0,08(6)	0,06(5)	0,06(5)	0,06(16)	0,44	0,11
Otro	0,06(8)	0	0,06(5)	0,02(2)	0,03(7)	0,41	0,10
Gastrointestinal							
Cavidad oral /lengua	0,02(3)	0,03(2)	0,05(4)	0,02(2)	0,03(8)	0,99	0,69
Esofágico	0,06(8)	0,08(6)	0,03(3)	0,08(7)	0,06(16)	0,80	1,00
Gástrico	0,08(10)	0,04(3)	0,02(2)	0,06(5)	0,04(10)	0,54	0,11
Colorrectal	0,16(20)	0,25(20)	0,19(16)	0,21(18)	0,21(54)	0,66	0,26
Biliar	0,01(1)	0,03(2)	0,03(3)	0	0,02(5)	NA	NA
Apéndice	0,01(1)	0	0	0,01(1)	0,00(1)	NA	NA
Pancreático	0,06(8)	0,04(3)	0,06(5)	0,06(5)	0,05(13)	0,95	0,64
Hematopoyético							
Linfoma	0,06(7)	0,04(3)	0,05(4)	0,07(6)	0,05(13)	0,57	0,87
Leucemia	0,01(1)	0,01(1)	0,02(2)	0,01(1)	0,02(4)	NA	NA
Mieloma múltiple	0,02(2)	0	0	0,02(2)	0,01(2)	NA	NA
Endocrino							
Tiroideo	0,03(4)	0,01(1)	0,02(2)	0,01(1)	0,02(4)	NA	NA
Suprarrenal	0,02(2)	0	0,01(1)	0,01(1)	0,01(2)	NA	NA

Genitourinario							
Vejiga	0,06(8)	0,10(8)	0,08(7)	0,13(11)	0,10(26)	0,21	0,23
Próstata	0,15(19)	0,19(15)	0,16(14)	0,17(15)	0,17(44)	0,85	0,60
Testicular	0	0	0,01(1)	0	0,00(1)	NA	NA
Ovario	0	0	0,01(1)	0	0,00(1)	NA	NA
Endometrial/Uterino	0,01(1)	0,03(2)	0	0,03(3)	0,02(5)	NA	NA
Cervical	0,01(1)	0	0,01(1)	0	0,00(1)	NA	NA
Mama	0,06(8)	0,09(7)	0,05(4)	0,06(5)	0,06(16)	0,63	0,99
Riñón	0,06(8)	0,13(10)	0,07(6)	0,07(6)	0,09(22)	0,77	0,44
Hígado	0,07(9)	0,04(3)	0,06(5)	0,03(3)	0,04(11)	0,38	0,26
Sistema nervioso central	0,01(1)	0,04(3)	0,05(4)	0,03(3)	0,04(10)	0,33	0,09
Sarcoma / Hueso	0,03(4)	0,01(1)	0	0,01(1)	0,01(2)	NA	NA
Otro	0,09(11)	0,08(6)	0,06(5)	0,02(2)	0,05(13)	0,047	0,19

NA – las pruebas para la significación no se realizaron si número de eventos < 10.

Tabla S4. Análisis de sensibilidad de tasas de incidencia (por 100 personas-año) y relaciones de riesgo sobre la base de todos los tipos de cáncer informados en CANTOS en lugar de cáncer adjudicado.

		Dosis de Canakinumab (SC q 3 meses)				Valor P para tendencia a través de las dosis
Resultado clínico	Placebo (N=3344)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	Todas las dosis (N=6717)	
Cualquier cáncer informado (todos)						
Tasa de incidencia (N)	1,93(237)	1,88(146)	1,76(148)	1,78 (149)	1,80(443)	0,38
Relación de riesgo	1,00	0,98	0,91	0,92	0,93	
95 % CI	(referente)	0,79–1,20	0,74–1,11	0,75–1,13	0,80–1,09	
P	(referente)	0,82	0,35	0,43	0,39	
Cualquier cáncer informado (mortal)						
Tasa de incidencia, (N)	0,64(81)	0,55(44)	0,50(44)	0,31 (27)	0,45(115)	0,0007
Relación de riesgo	1,00	0,86	0,78	0,49	0,71	
95% CI	(referente)	0,59–1,24	0,54–1,13	0,31–0,75	0,53–0,94	
P	(referente)	0,42	0,19	0,0009	0,016	
Cáncer de pulmón informado (todos)						
Tasa de incidencia, (N)	0,50(62)	0,35 (28)	0,31(27)	0,20 (17)	0,29(72)	0,0003
Relación de riesgo	1,00	0,73	0,62	0,39	0,58	
95% CI	(referente)	0,47–1,15	0,40–0,98	0,23–0,67	0,41–0,81	
P	(referente)	0,17	0,040	0,0004	0,0013	
Cáncer de pulmón informado (mortal)						
Tasa de incidencia, (N)	0,30(38)	0,20(16)	0,19(17)	0,07(6)	0,15(39)	0,0002
Relación de riesgo	1,00	0,67	0,64	0,23	0,51	
95% CI	(referente)	0,37–1,20	0,36–1,14	0,10–0,54	0,33–0,80	

P	(referente)	0,18	0,13	0,0002	0,0026	
Cáncer no pulmonar informado (todos)						
Tasa de incidencia, (N)	1,54(189)	1,62(126)	1,53(129)	1,66(139)	1,60(394)	0,60
Relación de riesgo	1,00	1,06	0,99	1,08	1,04	
95% CI	(referente)	0,85–1,33	0,79–1,24	0,87–1,34	0,88–1,24	
P	(referente)	0,62	0,93	0,50	0,65	
Cáncer no pulmonar informado (mortal)						
Tasa de incidencia, (N)	0,41(52)	0,40(32)	0,37(32)	0,27(23)	0,34 (87)	0,07
Relación de riesgo	1,00	0,97	0,89	0,64	0,83	
95% CI	(referente)	0,63–1,51	0,57–1,38	0,39–1,05	0,59–1,17	
P	(referente)	0,91	0,59	0,08	0,29	

Referencias.

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860–7.
2. Apte RN, Dotan S, Elkabets M, White MR, Reich E, Carmi Y, Song X, Dvozkin T, Krelin Y, Voronov E. The involvement of IL–1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor–host interactions. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25:387–408.
3. Porta C, Larghi P, Rimoldi M, Totaro MG, Allavena P, Mantovani A, Sica A. Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer. *Immunobiology* 2009; 214:761–77.
4. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer–related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012; 22:33–40.
5. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non–small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:2024–36.
6. Lee JM, Yanagawa J, Peebles KA, Sharma S, Mao JT, Dubinett SM. Inflammation in lung carcinogenesis: new targets for lung cancer chemoprevention and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66:208–17.
7. Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008; 320:674–7.
8. Gasse P, Mary C, Guenon I, Noulin N, Charron S, Schnyder–Candrian S, Schnyder B, Akira S, Quesniaux VF, Lagente V, Ryffel B, Couillin I. IL–1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2007; 117:3786–99.
9. Voronov E, Shouval DS, Krelin Y, Cagnano E, Benharroch D, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN. IL–1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:2645–50.
10. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin–1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:633–52.
11. Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin–1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29:317–29.
12. Apte RN, Voronov E. Is interleukin–1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev* 2008; 222:222–41.

13. Lewis AM, Varghese S, Xu H, Alexander HR. Interleukin–1 and cancer progression: the emerging role of interleukin–1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment. *J Transl Med* 2006; 4:48.
14. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin–1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti–inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162:597–605.
15. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, Thuren T. Effects of interleukin–1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C–reactive protein, interleukin–6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo–controlled trial. *Circulation* 2012; 126:2739–48.
16. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. C–reactive protein levels, variation in the C–reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:5216–22.
17. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C–reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2217–24.
18. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong HL, Chatterjee N, Pine SR, Chanock SJ, Goedert JJ, Engels EA. C–reactive protein and risk of lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2719–26.
19. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin–1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C–reactive protein, interleukin–6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo–controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2739–48.
20. Ridker et al, CANTOS CVD manuscript
21. Carmi Y, Rinott G, Dotan S, Elkabets M, Rider P, Voronov E, Apte RN. Microenvironmental–derived IL–1 and IL–17 interact in the control of lung metastasis. *J Immunol* 2011;186:3462–3471.
22. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357:539–45.
23. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, Jankowski J, La Vecchia C, Meyskens F, Senn HJ, Thun M. Aspirin and non–steroidal anti–inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009; 10:501–7.

24. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377:31–41.

25. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Witzig TE, Kumar S, Hayman SR, Russell SJ, Buadi FK, Geyer SM, Campbell ME, Kyle RA, Rajkumar SV, Greipp PR, Kline MP, Xiong Y, Moon–Tasson LL, Donovan KA. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β –induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:114–22.

26. Hong DS, Hui D, Bruera E, Janku F, Naing A, Falchook GS, Piha–Paul S, Wheler JJ, Fu S, Tsimberidou AM, Stecher M, Mohanty P, Simard J, Kurzrock R. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin–1 α in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 2014; 15:656–66.

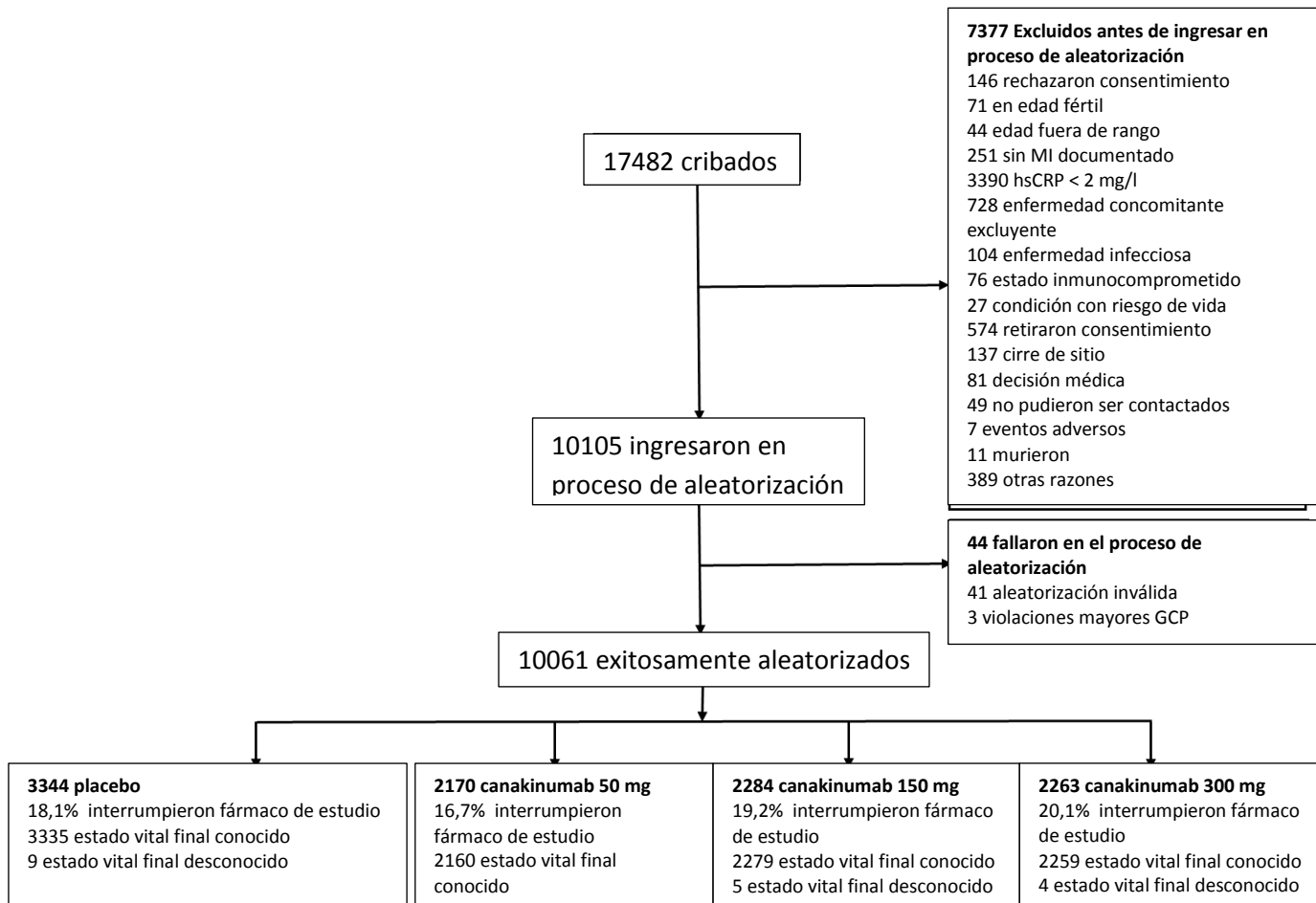
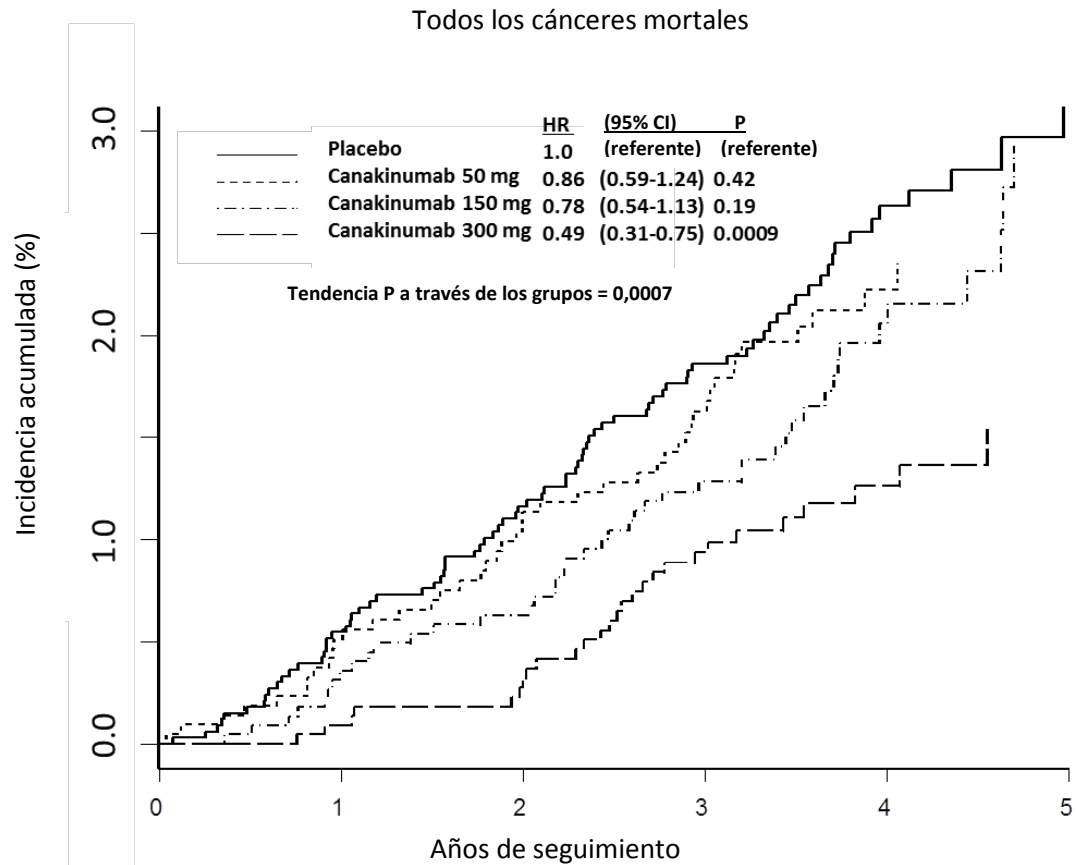
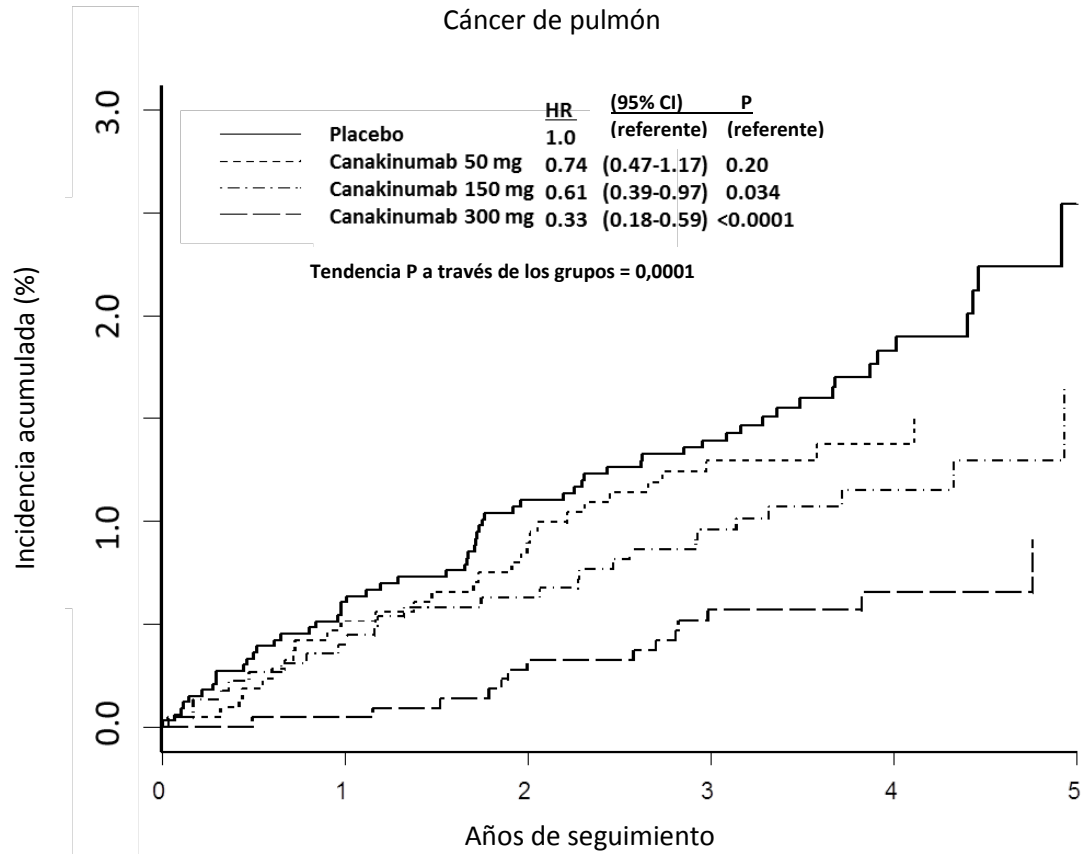
FIGURA 1

FIGURA 2



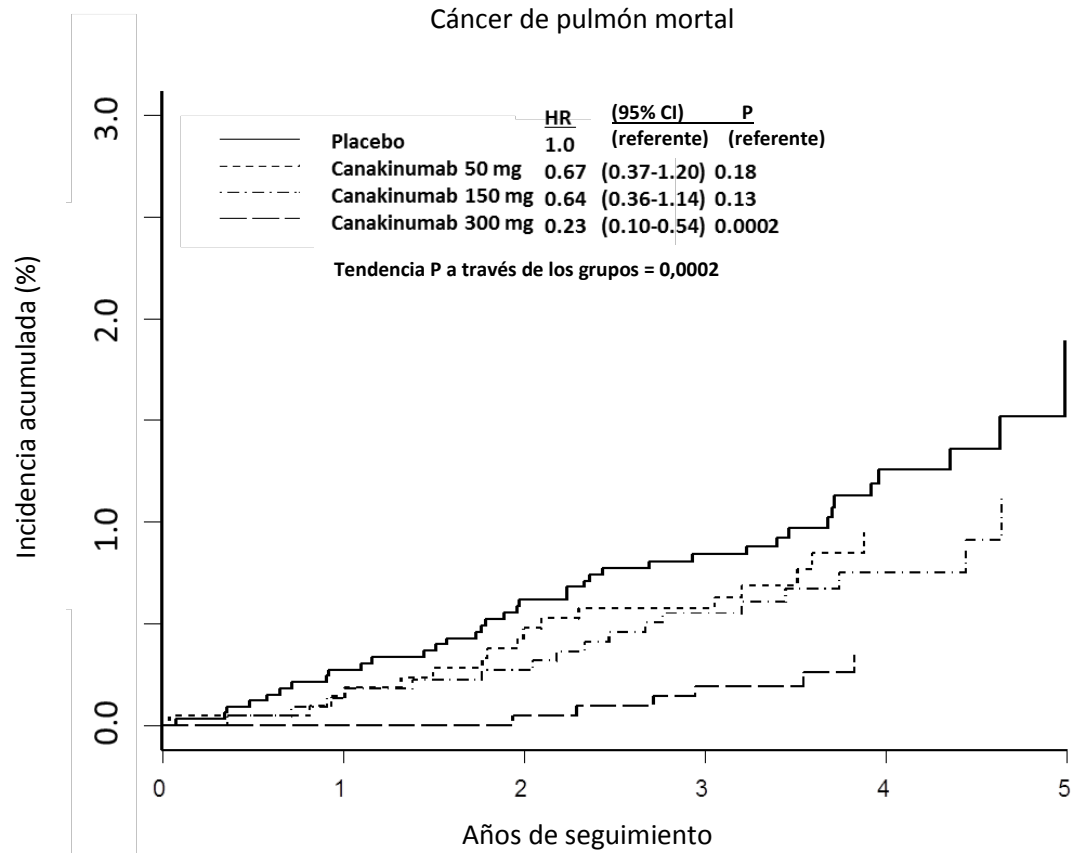
Placebo	3344	3255	3162	2868	1423	257
Canakinumab 50 mg	2170	2117	2054	1845	838	57
Canakinumab 150 mg	2284	2221	2163	1972	998	243
Canakinumab 300 mg	2263	2204	2139	1949	1013	227

FIGURA 3



Placebo	3344	3241	3142	2835	1401	251
Canakinumab 50 mg	2170	2110	2047	1825	827	53
Canakinumab 150 mg	2284	2207	2148	1950	982	233
Canakinumab 300 mg	2263	2201	2128	1928	1002	222

FIGURA 4



Placebo	3344	3255	3162	2868	1423	257
Canakinumab 50 mg	2170	2117	2054	1845	838	57
Canakinumab 150 mg	2284	2221	2163	1972	998	243
Canakinumab 300 mg	2263	2204	2139	1949	1013	227

FIGURA 5

Subgrupo		Pacientes	Eventos (n)		Favorece Can 300 mg	Favorece Placebo	HR (95% CI)
		N (%)	Pbo.	Can 300mg			
hsCRP	<= Mediana valor	1149 (50.8)	17	2			0.17 (0.04,0.76)
	> Mediana valor	1113 (49.2)	35	13			
IL6	<= Mediana valor	558 (24.7)	14	3			0.28 (0.08,0.98)
	> Mediana valor	566 (25.0)	21	8			

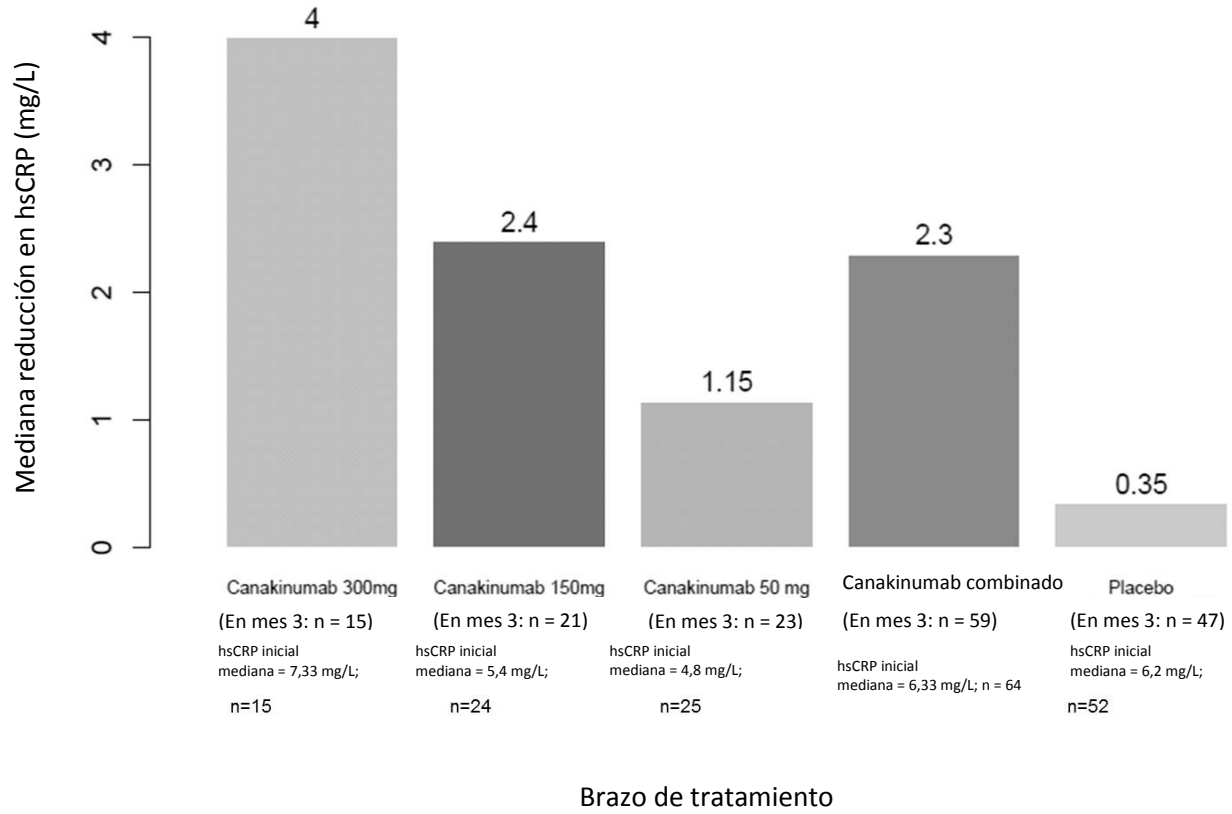
FIGURA 6

FIGURA 7

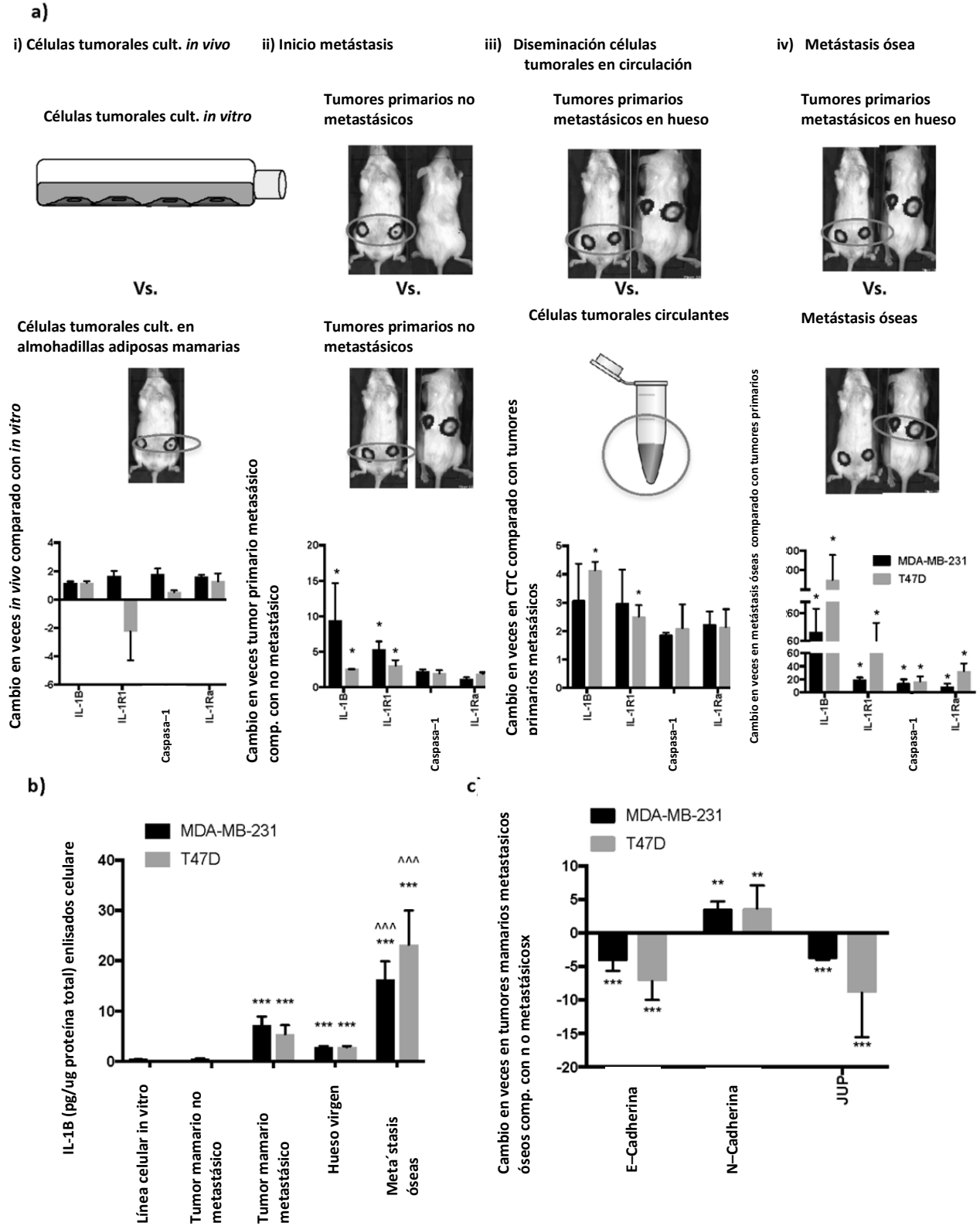


FIGURA 8

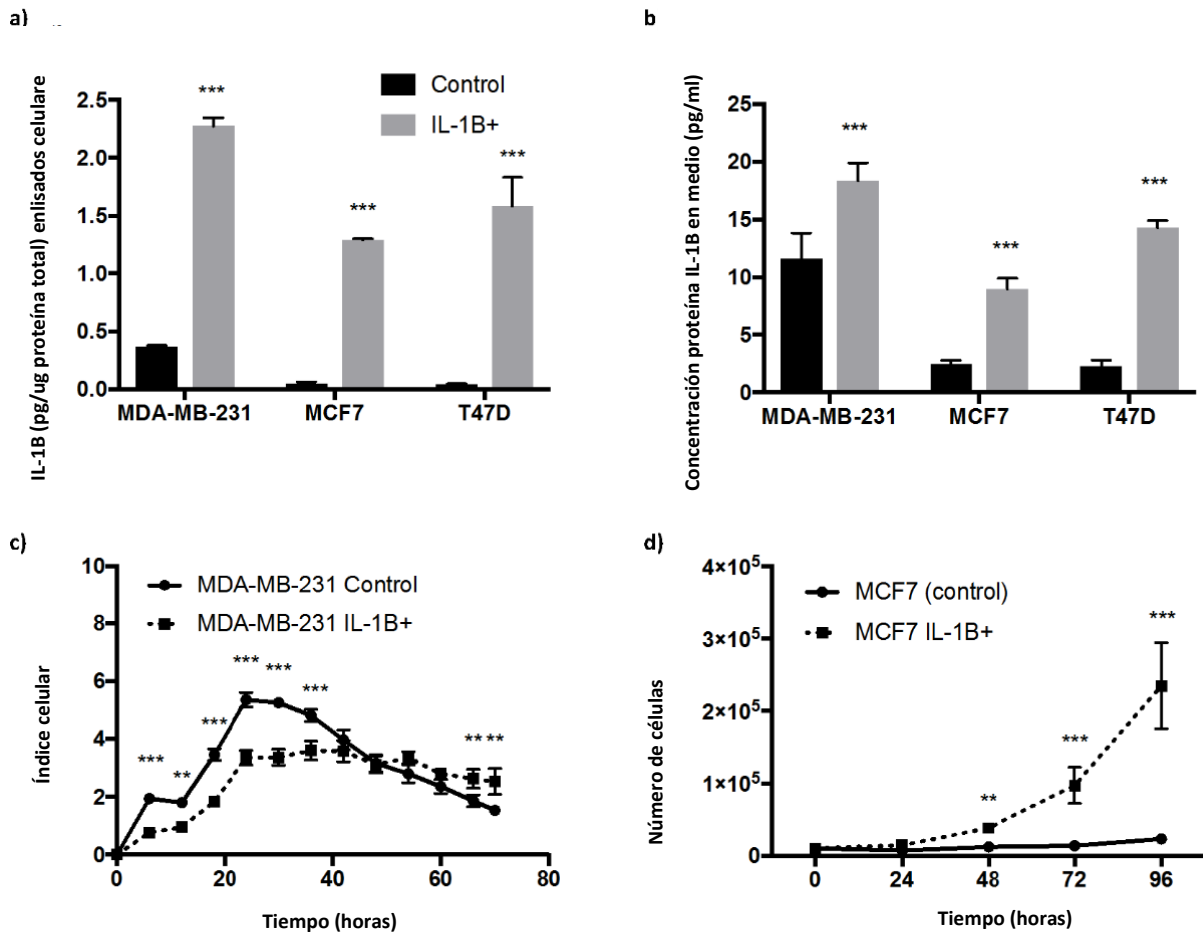


FIGURA 9

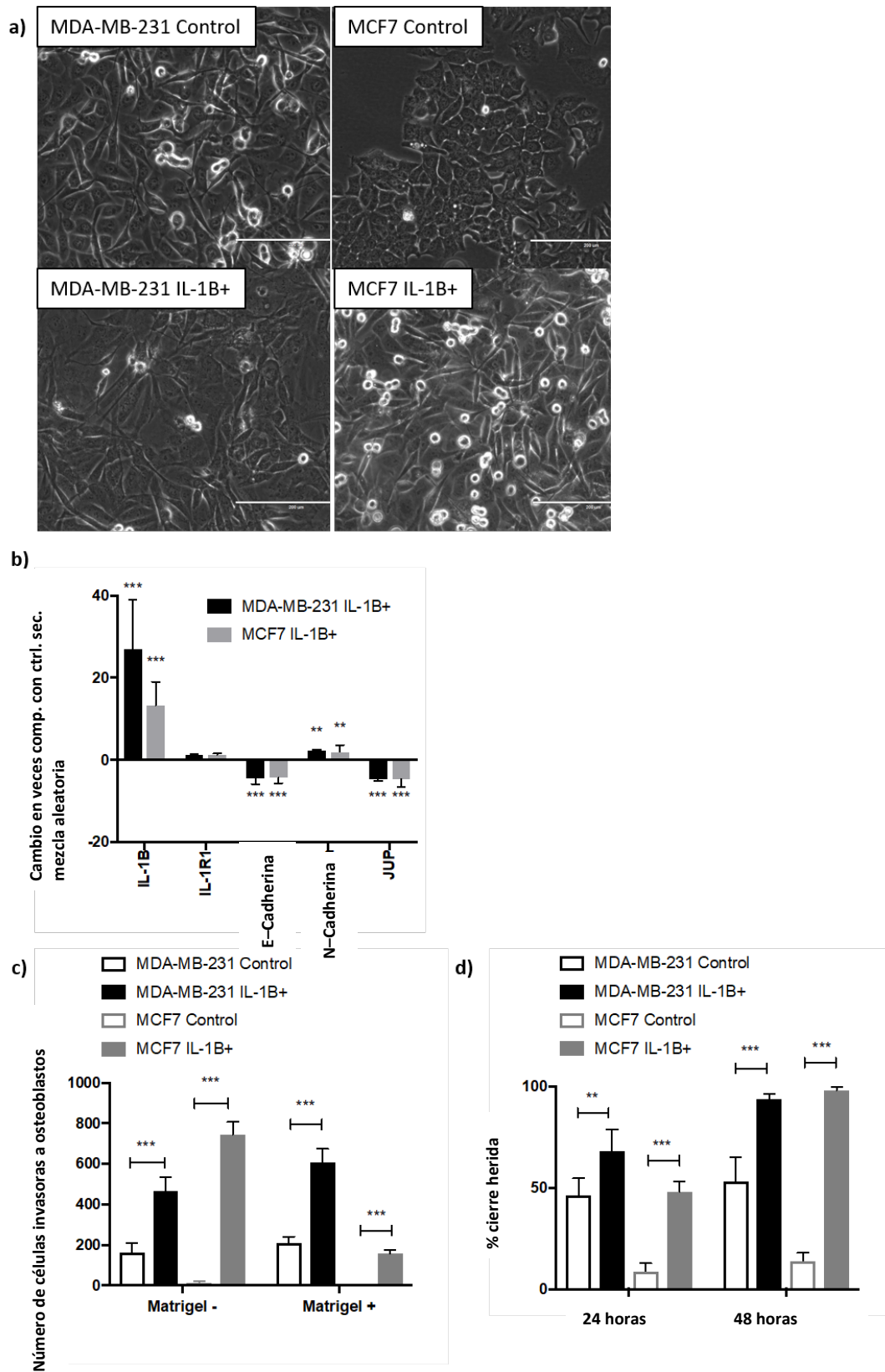
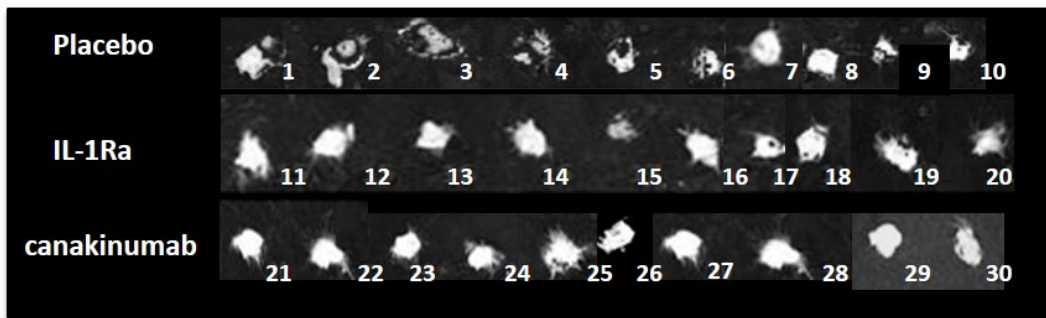
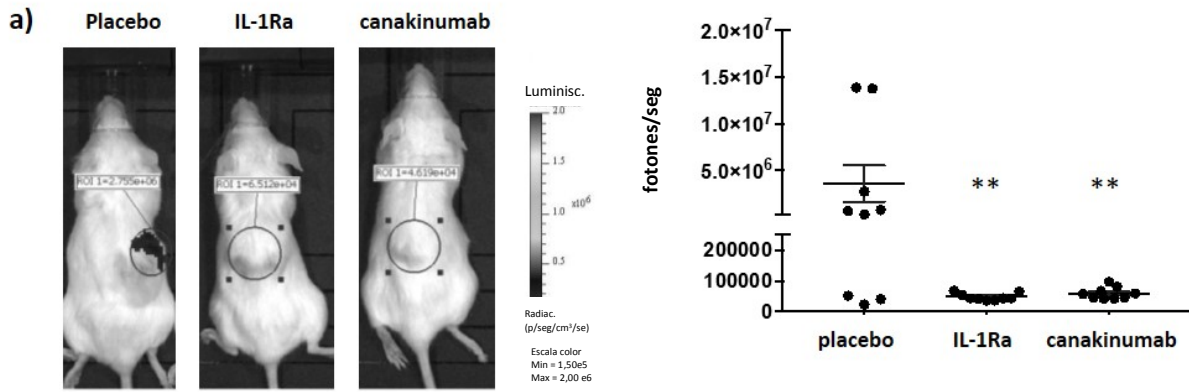


FIGURA 10



b)

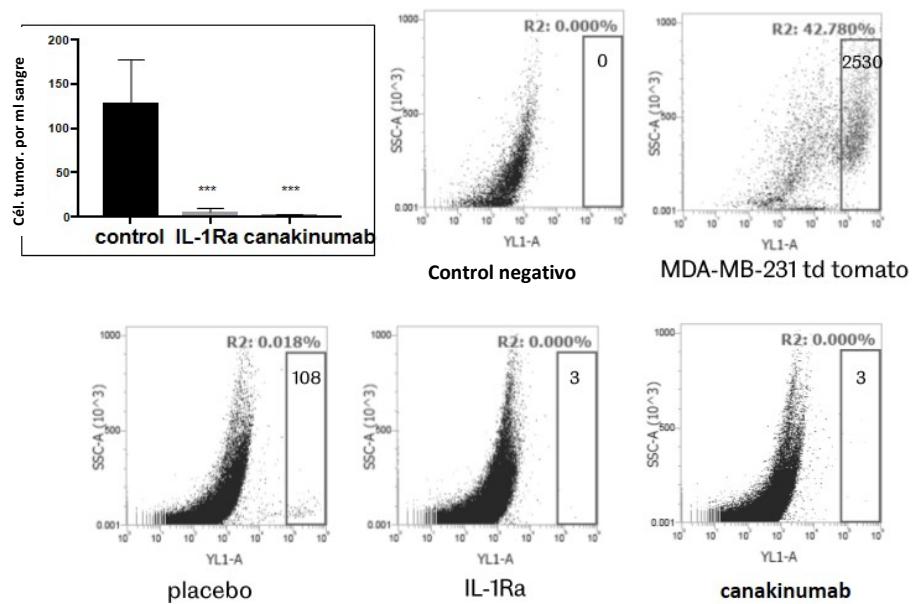


FIGURA 11

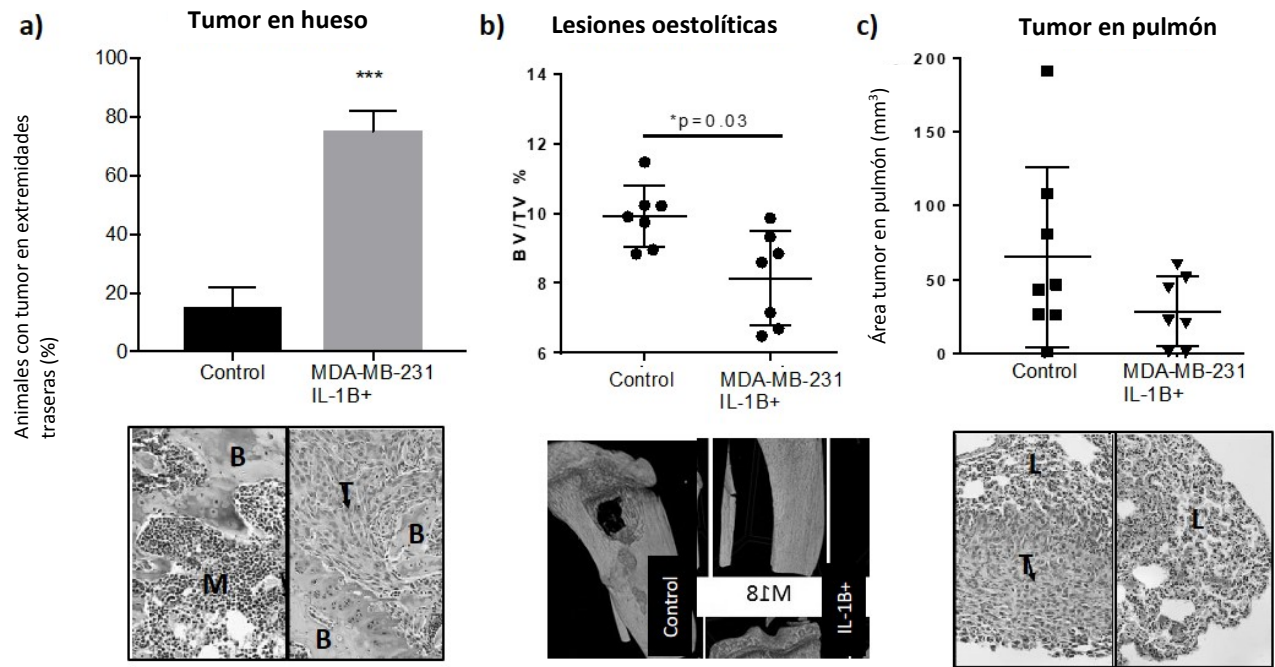


FIGURA 12

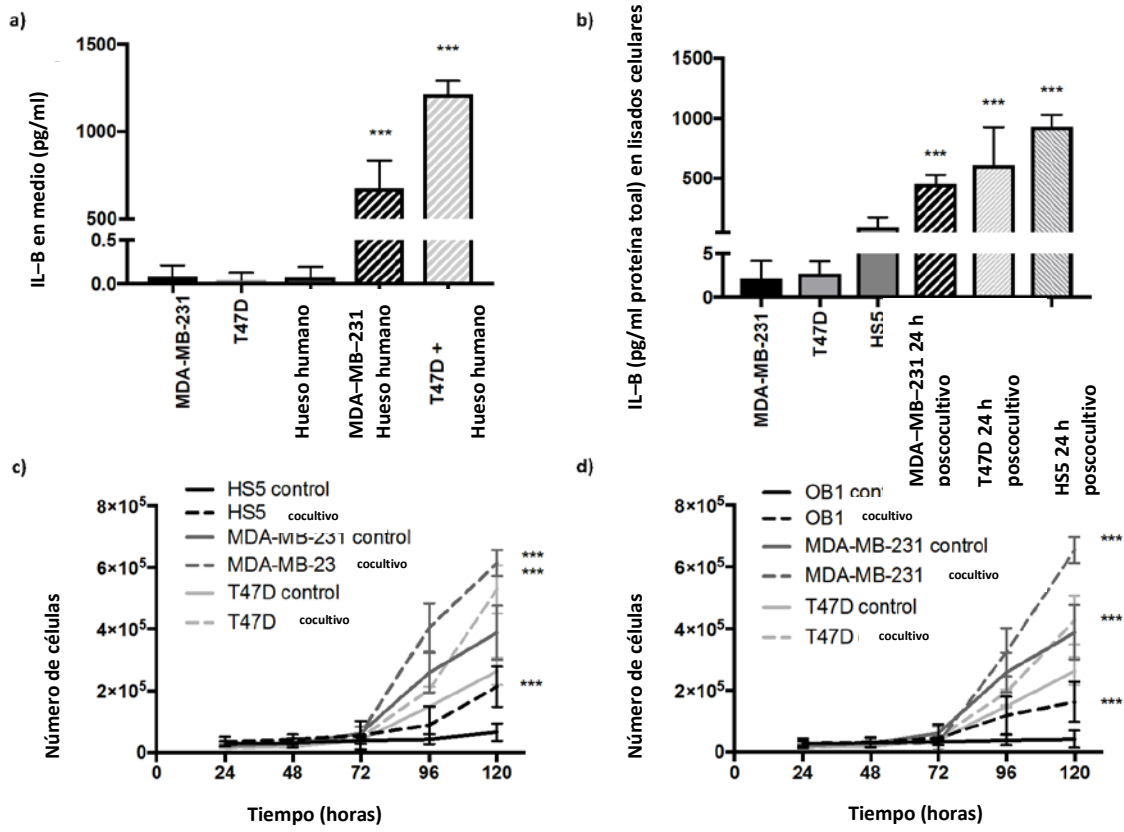


FIGURA 13

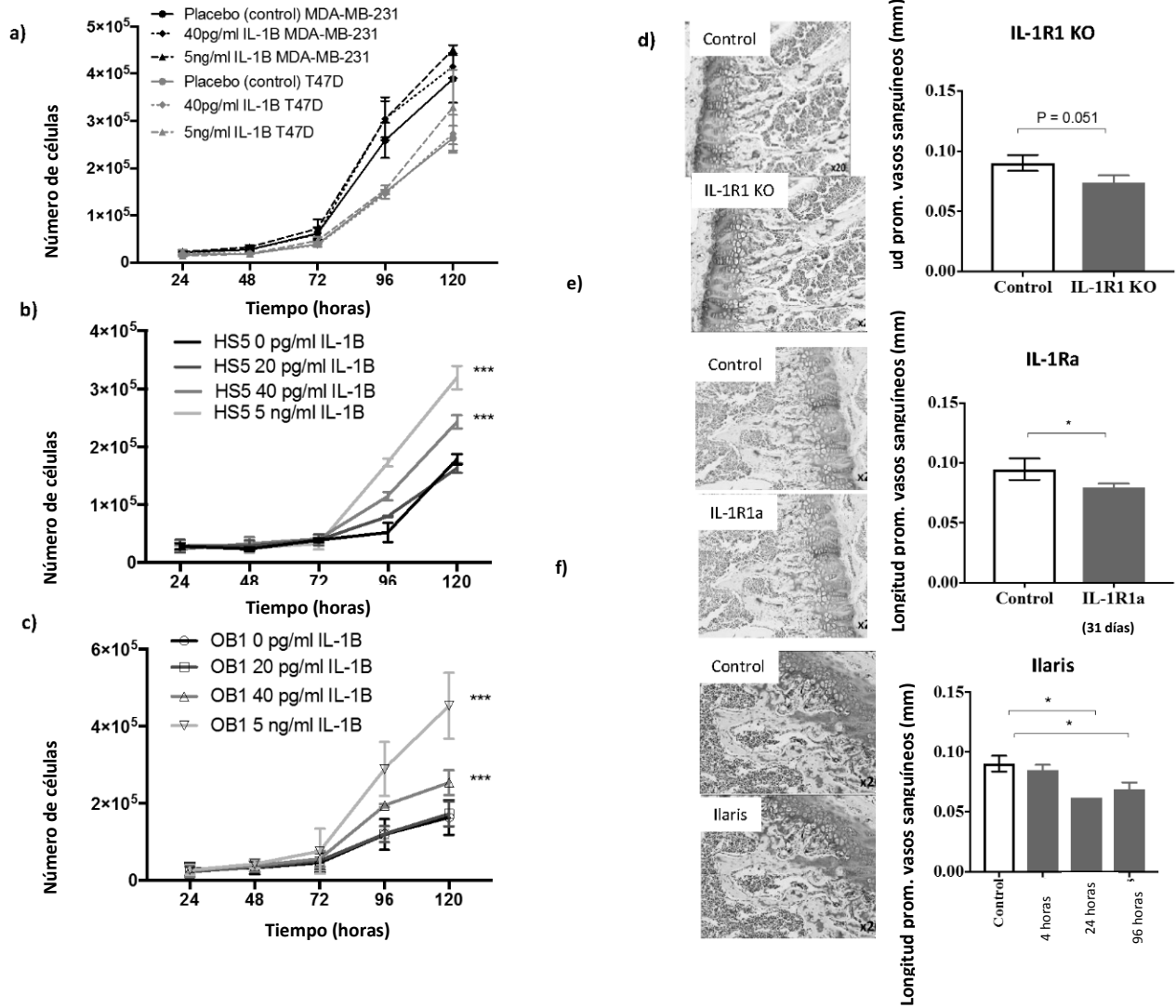


FIGURA 14

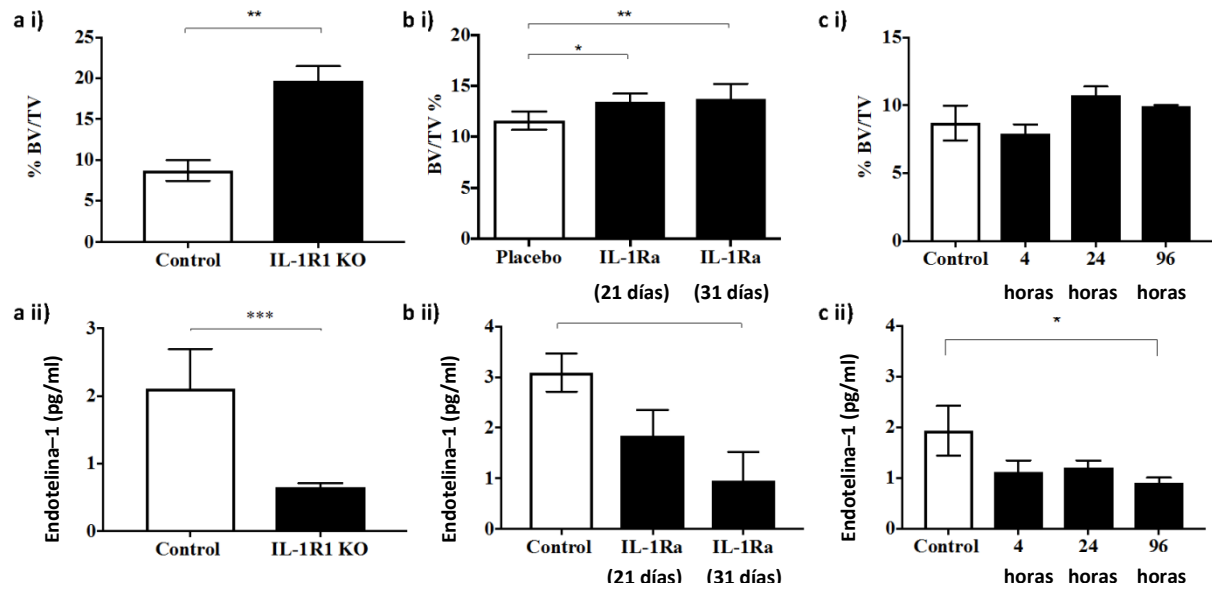


FIGURA 15

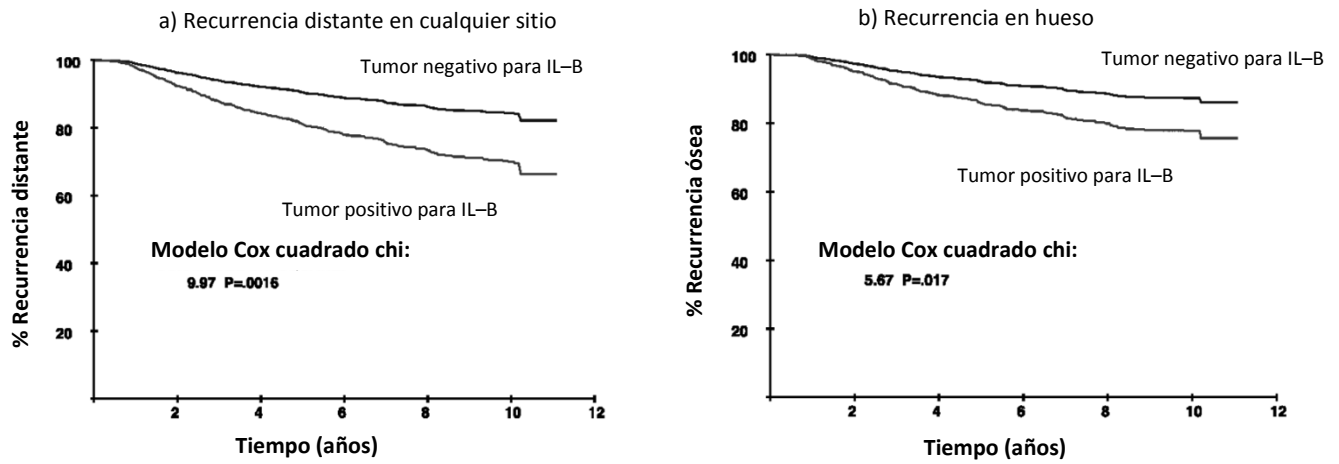
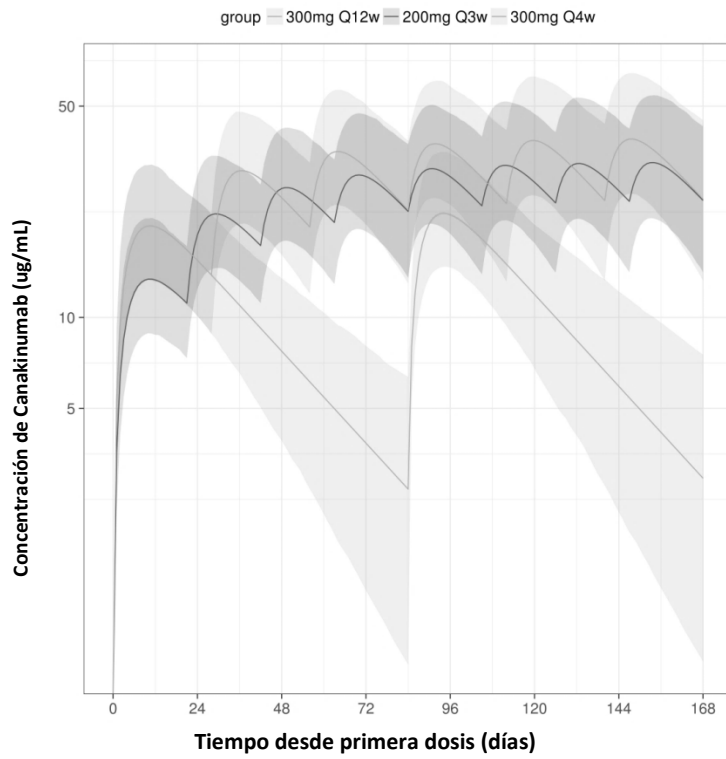
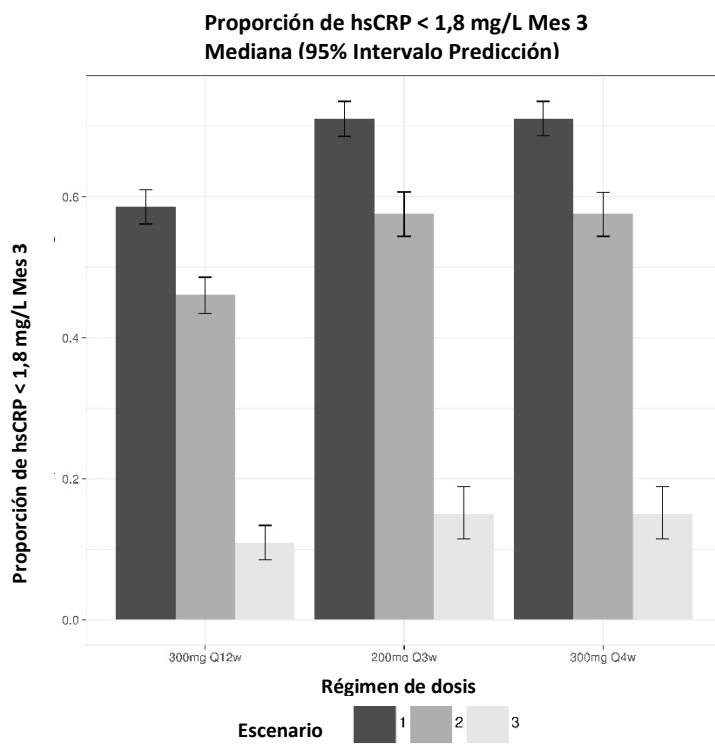


FIGURA 16

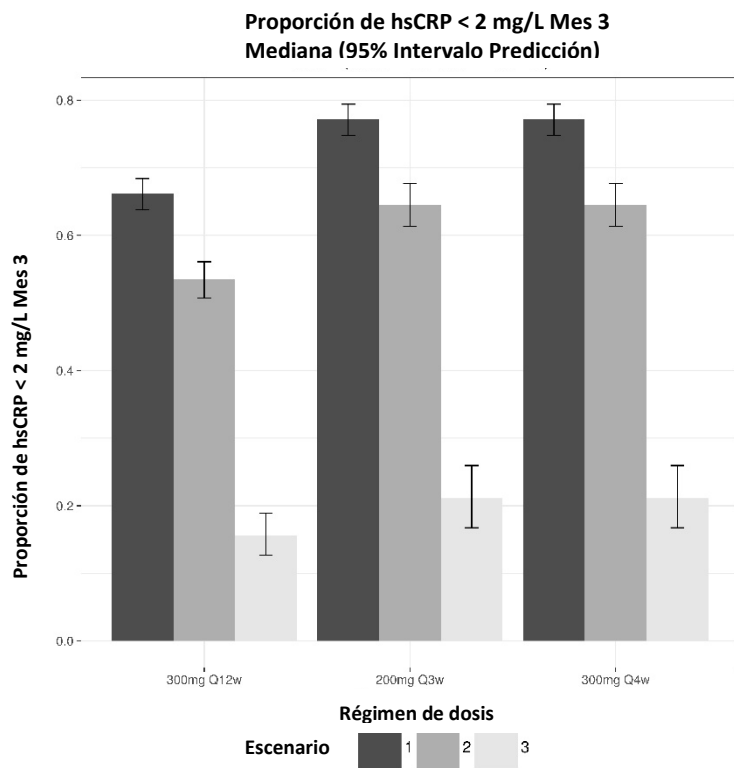
a)



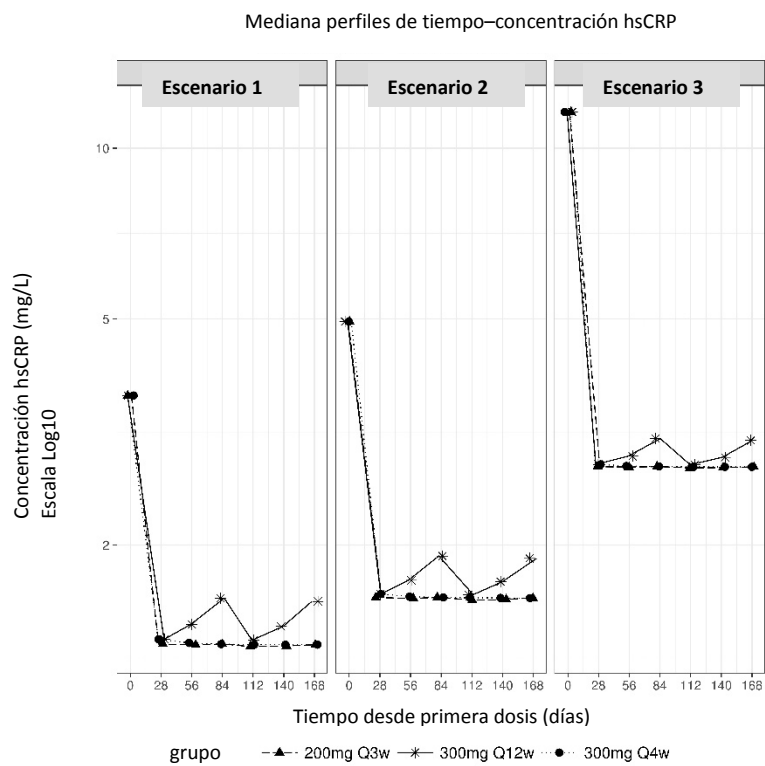
b)



c)



d)



e)

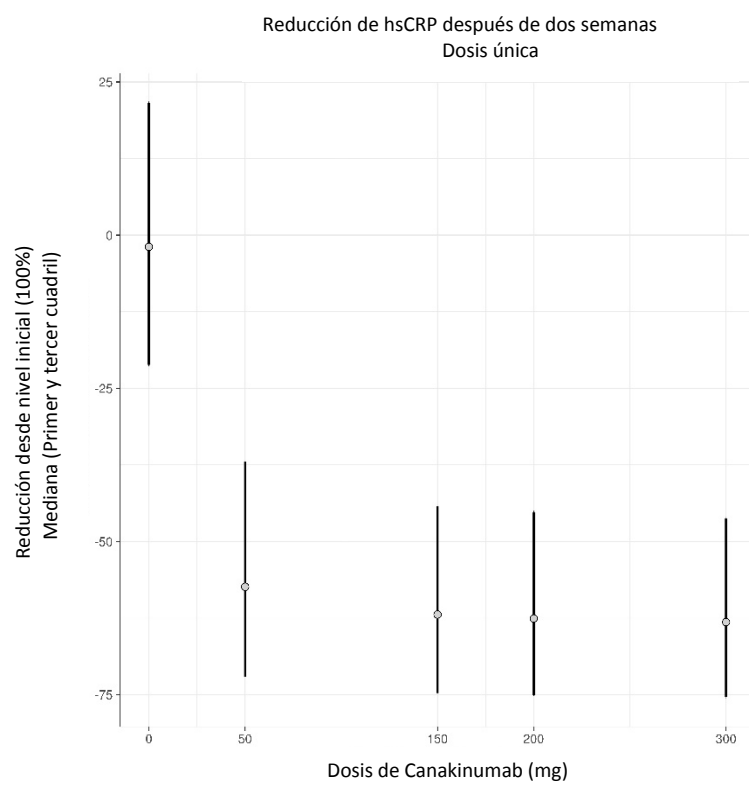


FIGURA 17

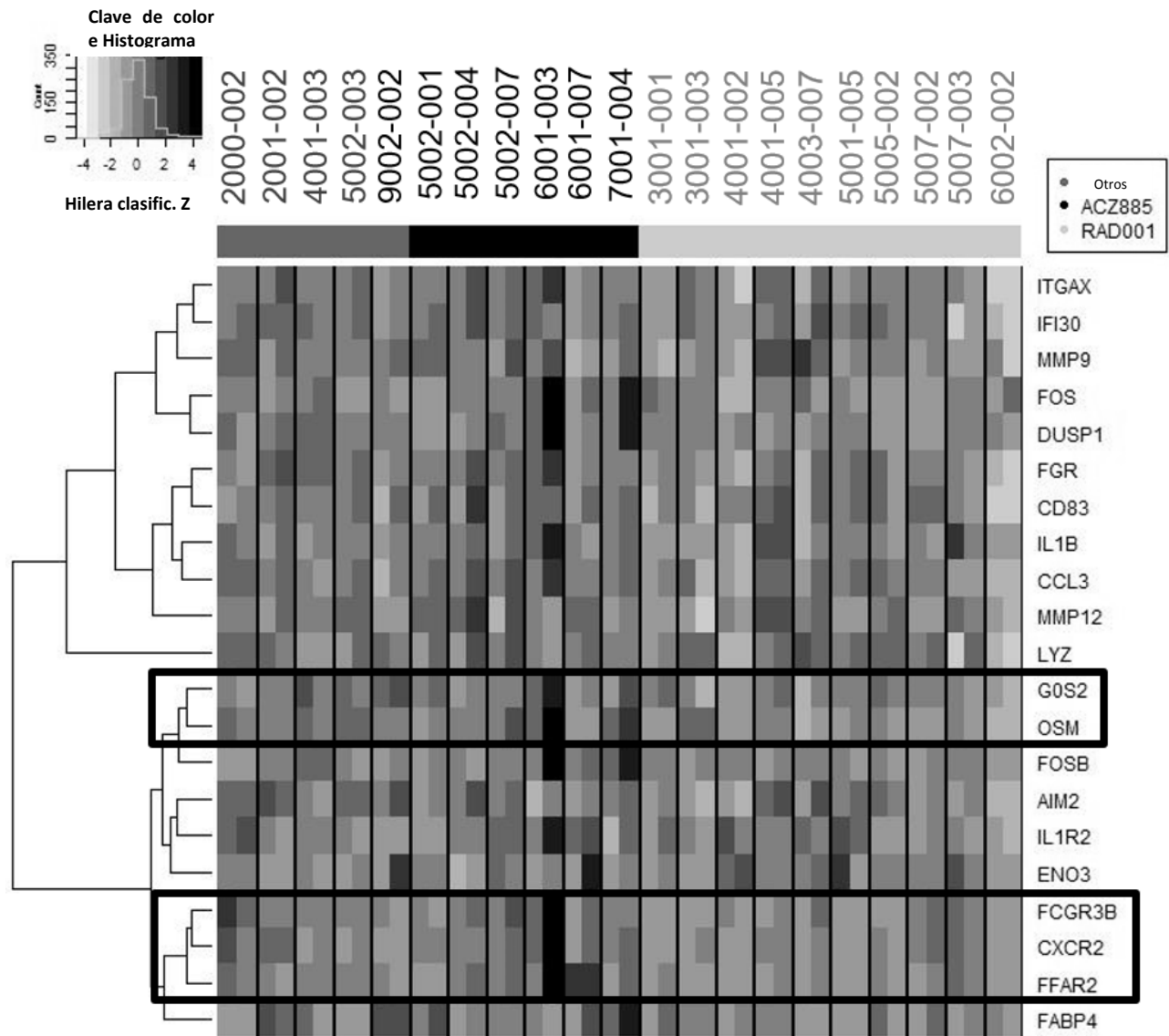
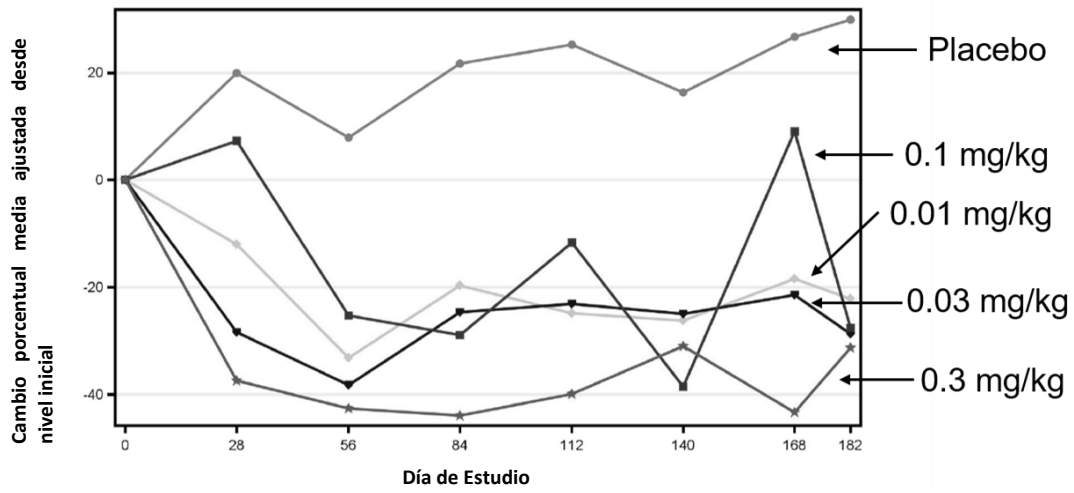
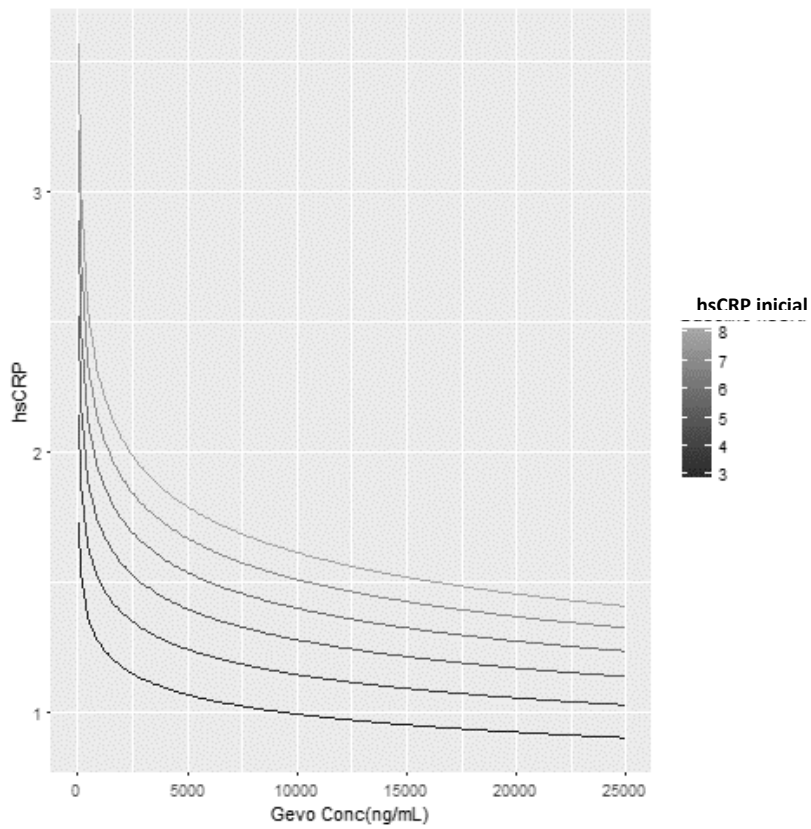


FIGURA 18

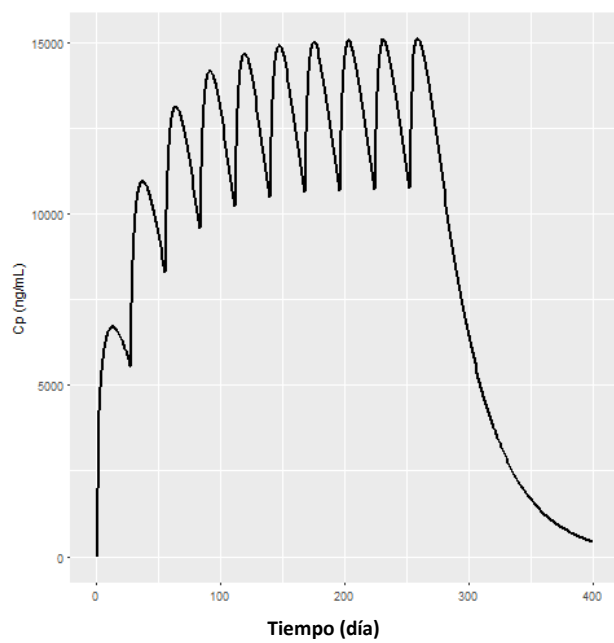
a)



b)



c)



d)

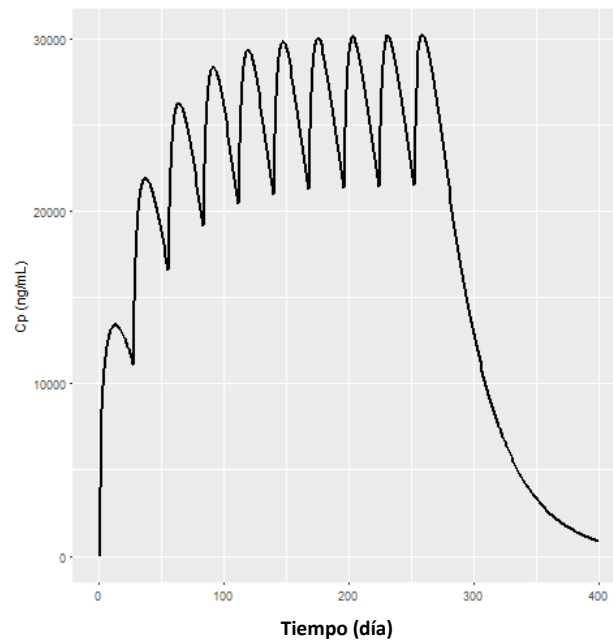


FIGURA 19

