

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar el cáncer en un paciente humano, que comprende administrar por vía subcutánea al paciente de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo,

5 aproximadamente cada tres semanas, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende:

(a) regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cadena ligera (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y CDR de cadena pesada (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente; o

(b) CDR de cadena ligera LC-CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 11, 12 y 13, respectivamente, y CDR de cadena pesada HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 14, 15 y 16, respectivamente.

2. Un método para tratar el cáncer en un paciente humano, que comprende administrar por vía subcutánea al paciente aproximadamente cada tres semanas una dosis de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que es al menos 1,6 veces superior a una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende:

(a) regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cadena ligera (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 1, 2 y 3, respectivamente, y CDR de cadena pesada (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente; o

(b) CDR de cadena ligera LC-CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 11, 12 y 13, respectivamente, y CDR de cadena pesada HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 14, 15 y 16, respectivamente.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es de al menos 64 %.

5 4. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es de al menos 66 %.

5. El método de la reivindicación 2, en donde la dosis es 1,9 veces superior a una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde la administración subcutánea del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, da lugar a una $C_{\min}$ que es igual, o superior a, la $C_{\min}$ de una dosis de 200 mg o una dosis de 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada por una vía de administración intravenosa (i.v.).

7. El método de la reivindicación 6, en donde la administración subcutánea del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, da lugar a una proporción de $C_{\min}$ subcutánea con respecto a $C_{\min}$ i.v. de al menos 1.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en donde la administración subcutánea del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, da lugar a una proporción de $C_{\min}$ subcutánea con respecto a $C_{\min}$ i.v. de 1,0 a 1,6.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde la dosis administrada por una vía de administración i.v. es de 200 mg.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende:

- (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 9, o una variante de SEQ ID NO: 9, y
- (b) una región variable de cadena ligera que comprende:

(i) una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 4, o una variante de SEQ ID NO: 4,

(ii) una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 22, o una variante de SEQ ID NO: 22, o

5 (iii) una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 23, o una variante de SEQ ID NO: 23.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 9 y una
10 región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 4.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal que comprende:

(a) una de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 10, o una variante de SEQ ID NO: 10, y

(b) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 5, una variante de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 24, una variante de SEQ ID
20 NO: 24, SEQ ID NO: 25, o una variante de SEQ ID NO: 25.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo monoclonal que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID
25 NO: 10 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 5.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de
30 pulmón microcítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, mieloma múltiple, cáncer hepatocelular, linfoma no hodgkiniano, linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes, cáncer renal, linfoma de Hodgkin, mesotelioma, cáncer de ovario, cáncer esofágico, cáncer anal,

cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer epidermoide cutáneo, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, glioblastoma, carcinoma de células de Merkel y cáncer de glándulas salivales.

5 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el paciente tiene un tumor con una alta carga mutacional.

 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el paciente tiene un tumor sólido con reparación deficiente de errores de emparejamiento o alta inestabilidad
10 microsatelital (IMS-A).

 17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es un melanoma irresecable o metastásico.

15 18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico.

 19. El método de la reivindicación 18, en donde el paciente tiene un tumor con expresión de PD-L1 según lo medido por una puntuación de proporción de tumor (PPT) de
20 $\geq 1\%$ y no fue tratado previamente con quimioterapia con platino.

 20. El método de la reivindicación 18, en donde el paciente tiene un tumor con expresión de PD-L1 según lo medido por una puntuación de proporción de tumor (PPT) de
 $\geq 1\%$ y fue tratado previamente con quimioterapia con platino.

25 21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-20, en donde, el tumor del paciente no tiene aberraciones genómicas EGFR o ALK.

 22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-21, en donde el método
30 comprende además administrar quimioterapia de pemetrexed y platino al paciente.

 23. El método de la reivindicación 22, en donde el paciente tiene cáncer de pulmón no microcítico no epidermoide, y el pemetrexed se administra al paciente en una cantidad de

500 mg/m² aproximadamente cada 21 días.

24. El método de la reivindicación 22 o la reivindicación 23, que comprende además administrar de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 1000 µg de ácido fólico al paciente una vez al día, comenzando aproximadamente 7 días antes de administrar pemetrexed al paciente y continuando hasta aproximadamente 21 días después de que se administre al paciente la última dosis de pemetrexed.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-24, que comprende además administrar aproximadamente 1 mg de vitamina B₁₂ al paciente aproximadamente 1 semana antes de la primera administración de pemetrexed y aproximadamente cada tres ciclos de administración de pemetrexed.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-25, que comprende además administrar dexametasona al paciente dos veces al día el día anterior, el día de y el día después de la administración de pemetrexed.

27. El método de la reivindicación 18, en donde el CPNM es epidermoide y el paciente también se trata con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel.

20

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es cáncer epidermoide de cabeza y cuello (CECyC) recurrente o metastásico.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde: (1) el paciente es un adulto y el cáncer es linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recidivante o refractario, o (2) el paciente es un paciente pediátrico y el cáncer es LHc refractario o LHc que ha sufrido una recaída después de 2 o más líneas de tratamiento para el LHc.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es un carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado.

30

31. El método de la reivindicación 30, en donde el tumor del paciente expresa PD-L1 según lo medido por una puntuación positiva combinada (PPC) > 10.

32. El método de la reivindicación 30, en donde el paciente no es apto para la quimioterapia que contiene platino o tiene una progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino o en los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o
5 adyuvante con quimioterapia que contiene platino.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado, o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica.
10

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es cáncer de cuello uterino.

35. El método de la reivindicación 34, en donde el cáncer de cuello uterino es un
15 cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente y la paciente tuvo una progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia.

36. El método de la reivindicación 33, 34 o 35, en donde el tumor de la paciente expresa PD-L1 según lo medido por una puntuación positiva combinada (PPC) > 1.
20

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es linfoma mediastínico primario de linfocitos B (LMPB).

38. El método de la reivindicación 37, en donde el paciente tiene LMPB refractario o
25 ha sufrido una recaída tras 2 o más líneas de terapia anteriores.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es melanoma en etapa IIIB, IIC o III resecado.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es carcinoma hepatocelular.
30

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es

carcinoma de células renales (CCR).

42. El método de la reivindicación 40, en donde el cáncer es CCR de células claras avanzado.

5

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer es un carcinoma de células de Merkel (CCM) recurrente, localmente avanzado o metastásico.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es pembrolizumab.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es una variante de pembrolizumab.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde se administran al paciente de 320 a 420 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se administran al paciente 320 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

20

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se administran al paciente 340 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se administran al paciente 360 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

25

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se administran al paciente 370 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se administran al paciente 380 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

30

52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se administran al

paciente 400 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se administran al paciente 420 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

5

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra en forma de una composición que comprende 130 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

10

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra en forma de una composición que comprende 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

15

56. El método de las reivindicaciones 54 o 55, en donde la composición comprende además L-metionina 10 mM, histidina 10 mM, pH 5,5, sacarosa al 7 % y polisorbato 80 al 0,02 %.

20

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-56, en donde el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra al paciente cada tres semanas.

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en donde el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra en una o más inyecciones.

25

59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, 51, 54 y 56-58, en donde se administran 380 mg de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en forma de una composición que comprende 130 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en una inyección.

30

60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, 51, 54 y 56-58, en donde se administran 380 mg de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en forma de una composición que comprende 130 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de

unión al antígeno del mismo, en dos inyecciones.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, 51, 55 y 56-58, en donde se administran 380 mg de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en
5 forma de una composición que comprende 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo en una inyección.

62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, 51, 55 y 56-58, en donde se administran 380 mg de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en
10 forma de una composición que comprende 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en dos inyecciones.

63. El método de la reivindicación 62, en donde se administran 190 mg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en cada una de las dos inyecciones.

15

64. El método de la reivindicación 63, en donde se administran 1,15 ml de la composición que comprende 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo en cada una de las dos inyecciones.

20 65. Un kit para el tratamiento de un paciente con cáncer, comprendiendo el kit:
(a) una composición para inyección subcutánea que comprende de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo contenido en una o más jeringas precargadas, y

(b) instrucciones para usar el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del
25 mismo, en el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-64.

66. El kit de la reivindicación 65, en donde el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab.

30 67. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 65-66, en donde la composición comprende 130 mg/ml de pembrolizumab o 165 mg/ml de pembrolizumab.

68. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 65-67, en donde una jeringa

precargada contiene 380 mg de pembrolizumab.

69. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 65-67, en donde 380 mg de pembrolizumab están contenidos en dos jeringas precargadas.

5

70. El kit de la reivindicación 69, en donde cada jeringa precargada contiene 190 mg de pembrolizumab.

71. Uso del kit de cualquiera de las reivindicaciones 65-70, para tratar a un individuo que padece cáncer.

10

72. Uso de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en un método para tratar el cáncer, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64.

73. Uso de aproximadamente 280 a 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, para un método de tratamiento del cáncer de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-64.

15

74. Un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-64.

20

77. El uso de la reivindicación 71, en donde el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer epidermoide de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin clásico, linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes, carcinoma urotelial, cáncer con inestabilidad microsatelital alta o reparación deficiente de errores de emparejamiento, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer de cuello uterino, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, cáncer caracterizado por un tumor que tiene una carga mutacional alta, carcinoma epidermoide cutáneo o cáncer de mama triple negativo.

25