MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER CON ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE ANTICUERPOS ANTI-PD1

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a terapias útiles para el tratamiento del cáncer. En particular, la invención se refiere a un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, utilizando las pautas posológicas especificadas en el presente documento.

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud se beneficia al reivindicar la solicitud de los Estados Unidos de América con el número de serie 63/172,299, presentada el 08 de abril de 2021, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS ENVIADO ELECTRÓNICAMENTE

El listado de secuencias de la presente solicitud se envía electrónicamente a través de EFS-Web como un listado de secuencias con formato ASCII con el nombre de archivo "25131WOPCT-SEQLIST-21Mar2022.TXT ", fecha de creación del 6 de abril de 2021, y un tamaño de 23,5 kb. Este listado de secuencias enviado a través de EFS-Web forma parte de la memoria descriptiva y se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La PD-1 se reconoce como un importante factor en la regulación inmunitaria y el mantenimiento de la tolerancia periférica. La PD-1 se expresa moderadamente en linfocitos T, b y NKT y está regulada por aumento por la señalización del receptor de linfocitos T/B en linfocitos, monocitos y células mieloides (Sharpe *et al*., "The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection". *Nature Immunology* (2007); 8:239-245).

Dos ligandos conocidos para PD-1, PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC), se expresan en cánceres humanos que surgen en diferentes tejidos. En grandes conjuntos de muestras de p. ej., cáncer de ovario, renal, colorrectal, pancreático, de pulmón y melanoma, se demostró que la expresión de PD-L1 se correlacionaba con un mal pronóstico y una reducción de la supervivencia global independientemente del tratamiento posterior (Dong *et al*., *Nat Med*. 8(8):793-800 (2002); Yang *et al*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 49: 2518-2525 (2008); Ghebeh *et al*. *Neoplasia* 8:190-198 (2006); Hamanishi *et al*., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 104: 3360-3365 (2007); Thompson *et al*., *Cancer* 5: 206-211 (2006); Nomi *et al*., *Clin. Cancer Research*

13:2151-2157 (2007); Ohigashi *et al*., *Clin. Cancer Research* 11: 2947-2953 (2005); Inman *et al*., *Cancer* 109: 1499-1505 (2007); Shimauchi *et al*. *Int. J. Cancer* 121:2585-2590 (2007); Gao *et al*. *Clin. Cancer Research* 15: 971-979 (2009); Nakanishi J. *Cancer Immunol Immunother*. 56: 1173- 1182 (2007); e Hino *et al*., *Cancer* 00: 1-9 (2010)).

De manera similar, se descubrió que la expresión de PD-1 en los linfocitos de infiltración tumoral marca los linfocitos T disfuncionales en el cáncer de mama y el melanoma (Ghebeh *et al.*, *BMC Cancer.* 2008 8:5714-15 (2008); Ahmadzadeh *et al*., *Blood* 114: 1537-1544 (2009)) y para correlacionar con mal pronóstico en el cáncer renal (Thompson et al., Clinical Cancer Research 15: 1757-1761(2007)). Por tanto, se ha propuesto que las células tumorales que expresan PD-L1 interaccionan con los linfocitos T que expresan PD-1 para atenuar la activación de los linfocitos T y la evasión de la vigilancia inmunitaria, contribuyendo así a una respuesta inmunitaria deteriorada contra el tumor.

Las terapias de puntos de control inmunitarios dirigidas al eje de PD-1 han producido mejoras revolucionarias en la respuesta clínica en múltiples cánceres humanos (Brahmer *et al*., *N Engl J Med* 2012, 366: 2455-65; Garon *et al*. *N Engl J Med* 2015, 372: 2018-28; Hamid *et al*., *N Engl J Med* 2013, 369: 134-44; Robert *et al*., *Lancet* 2014, 384: 1109-17; Robert *et al*., *N Engl J Med* 2015, 372: 2521-32; Robert *et al*., *N Engl J Med* 2015, 372: 320-30; Topalian *et al*., *N Engl J Med* 2012, 366: 2443-54; Topalian *et al*., *J Clin Oncol* 2014, 32: 1020-30; Wolchok *et al*., *N Engl J Med* 2013, 369: 122-33). Las inmunoterapias dirigidas al eje PD-1 incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor PD-1 (KEYTRUDA™ (pembrolizumab), Merck and Co., Inc., Kenilworth, Nueva Jersey, EE.UU. y OPDIVO™ (nivolumab), Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, EE.UU.) y también los que se unen al ligando PD-L1 (MPDL3280A; TECENTRIQ™ (atezolizumab), Genentech, San Francisco, CA, EE.UU.; IMFINZI™ (durvalumab), AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE; BAVENCIO™ (avelumab), Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Ambos enfoques terapéuticos han demostrado efectos antitumorales en numerosos tipos de cáncer.

Los tratamientos con anticuerpos anti-PD-1 actualmente aprobados para usar en múltiples indicaciones de cáncer se administran como una infusión i.v. a una dosis de (i) 200 mg o 2 mg/kg 3 veces/semana o (ii) 400 mg 6 veces/semana. Sería beneficioso desarrollar una pauta posológica que permitiera la administración de una dosis subcutánea segura y eficaz de un anticuerpo anti-PD-1 que proporcionara una exposición comparable a la dosis de infusión i.v. aprobada. Una alternativa a las infusiones i.v., tales como una administración subcutánea, proporcionaría facilidades y flexibilidad a los pacientes, reduciría el tiempo del paciente en la sala de tratamiento y acortaría el tiempo que necesitan los proveedores para administrar el tratamiento.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona pautas posológicas subcutáneas alternativas, convenientes y rentables para tratar a un paciente que tiene cáncer con un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en donde se espera que la pauta posológica proporcione una dosis segura y eficaz del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo. Específicamente, la invención proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente 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, *Light Chain*) 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, *Heavy Chain*) 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. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra cada tres semanas. En realizaciones de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es pembrolizumab o un fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización adicional, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab.

La invención también proporciona 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, administrada por una vía de administración i.v. 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. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra cada tres semanas. En realizaciones de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es pembrolizumab o un fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización adicional, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab.

La invención también proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende administrar al paciente por vía subcutánea 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. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra cada tres semanas. En algunas realizaciones de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es pembrolizumab o un fragmento de unión al antígeno del mismo. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En las realizaciones de los métodos descritos anteriormente, la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o del fragmento de unión a antígeno del mismo, es de al menos 63 %. En las realizaciones de los métodos descritos anteriormente, la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o del fragmento de unión a antígeno del mismo, es de al menos 64 %. En las realizaciones de los métodos descritos anteriormente, la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o del fragmento de unión a antígeno del mismo, es de al menos 66 %.

En realizaciones de la invención, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo administrada al paciente es de 320 mg a 420 mg, de 340 mg a 420 mg, de 345 mg a 415 mg, de 350 mg a 410 mg, de 355 mg a 405 mg, de 360 g a 400 mg, de 365 mg a 395 mg, de 370 mg a 390 mg, de 375 mg a 385 mg o de 379 mg a 381 mg.

En realizaciones de la invención, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada al paciente es de aproximadamente 280 mg a

aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 345 mg a aproximadamente 415 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 350 mg a

aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 355 mg a aproximadamente 405 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 400 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 365 mg a aproximadamente 395 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 365 mg a aproximadamente 395 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 385 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 379 mg a aproximadamente 381 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 380 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de 380 mg.

En una realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 280 mg. En una realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 285 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 320 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 340 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 360 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de

unión al antígeno del mismo administrada es de 370 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 380 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 400 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada es de 420 mg.

En todos los métodos de tratamiento anteriores, composiciones y usos del presente documento, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno inhibe la unión de PD-L1 a PD-1, y preferentemente también inhibe la unión de PD-L2 a PD-1. En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, las composiciones y los usos de la invención, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo monoclonal, que se une específicamente a PD-1 y bloquea la unión de PD-L1 con PD-1. En una realización particular, el anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde las cadenas ligera y pesada comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en la Figura 1 (SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:10).

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento, composiciones y usos anteriores, el cáncer expresa una o ambas de PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la expresión de PD-L1 está presente o elevada en el cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 muestra las secuencias de aminoácidos de la cadena ligera y la cadena pesada para un ejemplo de anticuerpo monoclonal anti-PD-1 útil en la invención (SEQ ID NO: 5 y 10, respectivamente). Las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada están subrayadas (SEQ ID NO 4 y 9, respectivamente) y las CDR están en negrita.

La FIGURA 2 muestra los perfiles FC medios observados para 285 mg de pembrolizumab s.c. y 200 mg de pembrolizumab i.v. en el Ciclo 1. Las barras de error representan el error típico de la media. Los valores s.c. representan el perfil farmacocinético medio observado tras la primera dosis s.c. de 285 mg de pembrolizumab (tanto la formulación como las concentraciones). Los valores i.v. representan el perfil farmacocinético medio observado tras la primera dosis i.v. de 200 mg de pembrolizumab.

La FIGURA 3A muestra una $C_{mín}$ media poblacional a través de diferentes dosis s.c. utilizando simulaciones basadas en modelos FC en el ciclo 1.

La FIGURA 3B muestra una $C_{mín}$ media poblacional a través de diferentes dosis s.c. utilizando simulaciones basadas en modelos FC en estado estacionario.

La FIGURA 4A muestra la distribución (mediana, percentiles 5, 25, 75 y 95) de $C_{mín}$ en el Ciclo 1 utilizando simulaciones basadas en modelos FC a una dosis de 380 mg s.c. y

200 mg i.v. de pembrolizumab.

La FIGURA 4B muestra la distribución (mediana, percentiles 5, 25, 75 y 95) de $C_{mín}$ en estado estacionario (Ciclo 6) utilizando simulaciones basadas en modelos FC a una dosis de 380 mg s.c. y 200 mg i.v. de pembrolizumab.

La FIGURA 5 muestra un IC del 90 % de $C_{mín}$ s.c./i.v. de los Ciclos 1 a 6 (estado estacionario) utilizando simulaciones basadas en modelos FC para una población con CPNM a una dosis de 380 mg s.c. y 200 mg i.v. de pembrolizumab.

La FIGURA 6 muestra un IC del 90 % de $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ s.c./i.v. de los Ciclos 1 a 6 (estado estacionario) utilizando simulaciones basadas en modelos FC para una población con CPNM a una dosis de 380 mg s.c. y 200 mg i.v. de pembrolizumab.

La FIGURA 7 muestra el diseño del estudio de Fase III descrito en el Ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona métodos de tratamiento (p. ej., métodos para tratar el cáncer) que comprenden la administración subcutánea de dosis específicas de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo. Se espera que dicha administración proporcione una dosis segura y eficaz del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo. También se proporcionan composiciones y kits formulados para administración subcutánea que comprenden una dosis de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, y sus usos para tratar el cáncer. En determinadas realizaciones de la invención, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab o un fragmento de unión al antígeno de pembrolizumab.

I. Abreviaturas y definiciones

Como se usa a lo largo de la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, se aplican las siguientes abreviaturas:

ABC Área Bajo la Curva de concentración-tiempo

ABCee Área Bajo la Curva de concentración-tiempo en estado estacionario

CDR (*Complementarity Determining Region*) región determinante de la complementariedad

IC Intervalo de Confianza

CL (*CLearance*) aclaramiento

Cmáx,ee concentraciones máximas en estado estacionario

PPC Puntuación Positiva Combinada

CV Coeficiente de Variación de las distribuciones de parámetros entre sujetos;

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este

FGe: Filtración Glomerular estimada

R-E Respuesta a la Exposición (concentración)

F: biodisponibilidad;

FFIP Fijado en Formol e Incluido en Parafina

FR (*Framework Region*) región marco conservada

MG Media Geométrica

CHC Carcinoma HepatoCelular

CECyC Carcinoma Epidermoide de Cabeza y Cuello

LH Linfoma de Hodgkin

IgG inmunoglobulina G

IHQ Inmunohistoquímica o inmunohistoquímico

Imáx: efecto máximo del tiempo en el CL

i.v. intravenoso

ka: constante de absorción de primer orden

PPL Puntuación de Proporción de Linfoma

AcMc Anticuerpo Monoclonal

CCM Carcinoma de Células de Merkel

MEL Melanoma

REE Reparación de los Errores de Emparejamiento

PPM Puntuación de Proporción Modificada

IRM formación de Imágenes mediante Resonancia Magnética

IMS-A Inestabilidad MicroSatelital Alta

NCI (*National Cancer Institute*), Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU

CPNM Cáncer de Pulmón No Microcítico

SG Supervivencia Global

PD-1 (*Programmed Death 1*) muerte programada 1 (también conocido como muerte celular programada 1 o receptor 1 de muerte programada)

PD-L1 (*Programmed Cell Death 1 Ligand 1*) ligando 1 de muerte celular programada 1

PD-L2 (*Programmed Cell Death 1 Ligand 2*) ligando 2 de muerte celular programada 1

SSP Supervivencia Sin Progresión

FC Farmacocinética

Q aclaramiento intercompartimental

c2sem una dosis cada dos semanas

c3sem una dosis cada tres semanas

c6sem una dosis cada seis semanas

CCR Carcinoma de Células Renales

ETR Error Típico Relativo

s.c. vía subcutánea

TI_{50} tiempo en el que se ha alcanzado el 50 % del efecto máximo sobre el aclaramiento;

$t_{latencia}$ período de latencia para la absorción

PPT Puntuación de Proporción de Tumor

Vc Volumen de distribución central

V_H región variable de cadena pesada de inmunoglobulina

V_L región variable de cadena ligera de inmunoglobulina

Vp Volumen periférico de distribución

Las estimaciones de parámetros de población presentadas excluyen los efectos de las covariables; por lo tanto, dichas estimaciones se aplican a un hipotético paciente típico con características medias.

Para que la invención se entienda más fácilmente, a continuación se definen específicamente determinados términos técnicos y científicos. A menos que se defina específicamente en otra parte del presente documento, todos los demás términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Como se usa a lo largo de la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", y "el/la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. La referencia a "o" indica una o ambas posibilidades a menos que el contexto indique claramente una de las posibilidades indicadas. En algunos casos, se empleó "y/o" para resaltar cualquiera de o ambas posibilidades.

El término "aproximadamente", cuando modifica la cantidad (p. ej., mg) de una sustancia o composición, o el valor de un parámetro que caracteriza una etapa de un método o similar, se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede existir, por ejemplo, a través de procedimientos típicos de medición, manipulación y muestreo implicados en la preparación, la caracterización y/o el uso de la sustancia o composición; a través de errores inadvertidos en

estos procedimientos; a través de diferencias en la fabricación, la fuente o la pureza de los ingredientes empleados para fabricar o usar las composiciones o llevar a cabo los procedimientos; y similares. En determinadas realizaciones, "aproximadamente" puede significar una variación de ± 0,1 %, ± 0,5 %, ± 1 %, ± 2 %, ± 3 %, ± 4 %, ± 5 %, ± 6 %, ± 7 %, ± 8 %, ± 9 %, ± 10 % o ± 11 %. En realizaciones específicas, cuando se hace referencia a la dosis de "aproximadamente 380 mg", la dosis puede ser, por ejemplo, de 340 mg a 420 mg, de 345 mg a 415 mg, de 350 mg a 410 mg, de 355 mg a 405 mg, de 360 mg a 400 mg, de 365 mg a 395 mg, de 370 mg a 390 mg, de 375 mg a 385 mg o de 379 a 381 mg. En realizaciones alternativas, la dosis puede ser de 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 379 mg, 379.5 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg o 420 mg. Cuando se hace referencia a la cantidad de tiempo entre administraciones en una pauta de tratamiento terapéutico (es decir, la cantidad de tiempo entre administraciones del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo, p.ej. "aproximadamente 3 semanas", que se utiliza indistintamente en el presente documento con "aproximadamente cada tres semanas"), "aproximadamente" se refiere al tiempo establecido ± una variación que puede ocurrir debido a la programación del paciente/médico y la disponibilidad en torno a la fecha deseada de 3 semanas. Por ejemplo, "aproximadamente 3 semanas" puede referirse a 3 semanas ± 5 días, 3 semanas ± 4 días, 3 semanas ± 3 días, 3 semanas ± 2 días o 3 semanas ±1 día, o puede referirse a 2 semanas, de 2 días a 3 semanas, 5 días.

La "administración" y el "tratamiento", cuando se aplica a un animal, ser humano, sujeto experimental, célula, tejido, órgano o fluido biológico, se refiere al contacto de un agente farmacéutico exógeno, terapéutico, diagnóstico o composición con el animal, ser humano, sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. "Tratar" o "tratamiento" de un cáncer, como se usa en el presente documento, significa administrar un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, a un sujeto que tiene un cáncer, o es diagnosticado de un cáncer, para lograr al menos un efecto terapéutico positivo, tal como, por ejemplo, número reducido de células cancerosas, tamaño del tumor reducido, tasa reducida de infiltración de células cancerosas en órganos periféricos o tasa reducida de metástasis tumoral o crecimiento tumoral. "Tratamiento" puede incluir uno o más de los siguientes: inducir/aumentar una respuesta inmunitaria antitumoral, disminuir el número de uno o más marcadores tumorales, detener o retrasar el crecimiento de un tumor o cáncer de sangre o la progresión de la enfermedad asociada a la unión de PD-1 a sus ligandos PD-L1 y/o PD-L2 ("enfermedad relacionada con PD-1") tales como cáncer, estabilización de la enfermedad relacionada con PD-1, inhibir el crecimiento o la supervivencia de las células tumorales, eliminar o reducir el tamaño de una o más lesiones cancerosas o tumores, disminuir el nivel de uno o más marcadores tumorales, mejorar o anular las

manifestaciones clínicas de la enfermedad relacionada con PD-1, reducir la gravedad o la duración de los síntomas clínicos de la enfermedad relacionada con PD-1 tales como cáncer, prolongar la supervivencia de un paciente en relación con la supervivencia esperada en un paciente similar no tratado e inducir la remisión completa o parcial de una afección cancerosa u otra enfermedad relacionada con PD-1.

Los efectos terapéuticos positivos en el cáncer pueden medirse de varias formas (véase, W. A. Weber, *J. Nucl. Med*. 50:1S-10S (2009)). Por ejemplo, con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral, de acuerdo con las normas del NCI, un T/C ≦42 % es el nivel mínimo de actividad antitumoral. Un T/C < 10 % se considera un alto nivel de actividad antitumoral, con T/C (%) = mediana del volumen tumoral del tumor tratado/mediana del volumen tumoral del control × 100. En algunas realizaciones, el tratamiento logrado con una cantidad terapéuticamente eficaz es cualquiera de Supervivencia Sin Progresión (SSP), Supervivencia Sin enfermedad (SSE) o Supervivencia Global (SG). La SSP, también denominada "Tiempo hasta la progresión del tumor" indica el tiempo durante y después del tratamiento que el cáncer no crece e incluye la cantidad de tiempo que los pacientes han experimentado una respuesta completa o una respuesta parcial, así como la cantidad de tiempo en la que los pacientes han experimentado enfermedad estable. La SSE se refiere al período de tiempo durante y después del tratamiento que el paciente permanece sin enfermedad. La SG se refiere a una prolongación de la esperanza de vida en comparación con pacientes o individuos sin tratamiento previo o no tratados. Si bien una realización de los métodos de tratamiento, las composiciones y los usos de la invención puede no ser eficaz para lograr un efecto terapéutico positivo en todos los pacientes, debería serlo en un número estadísticamente significativo de sujetos determinado por cualquier prueba estadística conocida en la técnica tal como la prueba de la t de Student, la prueba chi^2, la prueba U de acuerdo con Mann y Whitney, la prueba de Kruskal-Wallis (prueba H), la prueba de Jonckheere-Terpstra y la prueba de Wilcoxon.

"Anticuerpo" se refiere a cualquier forma de anticuerpo que presenta la actividad biológica o de unión deseada. Por tanto, se usa en el sentido más amplio y abarca específicamente, pero sin limitación, anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa), anticuerpos policlonales, humanizados, anticuerpos completamente humanos y anticuerpos quiméricos. Los "anticuerpos precursores" son anticuerpos obtenidos mediante la exposición de un sistema inmunitario a un antígeno antes de la modificación de los anticuerpos para un uso previsto, tal como la humanización de un anticuerpo para su uso como agente terapéutico en seres humanos.

En general, la unidad estructural básica del anticuerpo comprende un tetrámero. Cada tetrámero incluye dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una

cadena "ligera" (de aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (de aproximadamente 50-70 kDa). La parte amino-terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos responsables principalmente del reconocimiento del antígeno. La parte carboxi-terminal de cadena pesada puede definir una región constante principalmente responsable de la función efectora. Normalmente, las cadenas ligeras humanas se clasifican en cadenas ligeras κ y λ. Por otra parte, las cadenas pesadas humanas se clasifican normalmente en μ, δ, γ, α o ε, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Dentro de las cadenas ligera y pesada, las regiones variable y constante están unidas por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo también la cadena pesada una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. Véase, en general, Fundamental Immunology Cap. 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989).

Las regiones variables de cada par de cadena ligera/pesada forman el sitio de unión del anticuerpo. Por tanto, en general, un anticuerpo intacto tiene dos sitios de unión. Excepto en anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión son, en general, iguales.

Normalmente, los dominios variables de las cadenas tanto pesada como ligera comprenden tres regiones hipervariables, también denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), que se encuentran dentro de regiones marco (FR) relativamente conservadas. Las CDR están normalmente alineadas mediante las regiones marco, lo que permite la unión a un epítopo específico. En general, desde el extremo N al extremo C, los dominios variables de las cadenas tanto ligera como pesada comprenden FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de aminoácidos a cada dominio es, generalmente, de acuerdo con las definiciones de Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, *et al*.; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5ª ed.; NIH Publ. n.º 91-3242 (1991); Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem*. 32:1-75; Kabat, *et al*., (1977) *J. Biol. Chem*. 252:6609-6616; Chothia, *et al*., (1987) *J Mol. Biol*. 196:901-917 o Chothia, *et al*., (1989) *Nature* 342:878-883.

A menos que se indique de otro modo, "fragmento de anticuerpo" o "fragmento de unión al antígeno" se refiere a fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos, es decir, fragmentos de anticuerpos que conservan la capacidad de unirse específicamente al antígeno unido por el anticuerpo de longitud completa, p. ej., fragmentos que conservan una o más regiones CDR, por ejemplo tres CDR de cadena pesada y tres CDR de cadena ligera. Los ejemplos de fragmentos de unión de los anticuerpo incluyen, pero sin limitación, fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv.

"Anticuerpo anti-PD-1", como se usa en cualquiera de los métodos de tratamiento, se refiere a composiciones y usos de la invención que incluyen anticuerpos

monoclonales (AcMc), o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que se unen específicamente a la PD-1 humana. Los nombres o sinónimos alternativos para PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279 y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc y CD273 para PD-L2. En cualquiera de los métodos de tratamiento, composiciones y usos de la invención en los que se está tratando a un individuo humano, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es un antagonista de PD-1 que bloquea la unión de la PD-L1 humana a PD-1 humana, o bloquea la unión de las PD-L1 y PD-L2 humanas a PD-1 humana. Las secuencias de aminoácidos de PD-1 humana se pueden encontrar en la posición del NCBI n.º: NP_005009. Las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humanas se pueden encontrar en la posición del NCBI n.º: NP_054862 y NP_079515, respectivamente. Un anticuerpo anti-PD-1 puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico, y puede incluir una región constante humana. En algunas realizaciones, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en las regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4, y en realizaciones particulares, la región constante humana es una región constante de IgG1 o IgG4. En algunas realizaciones, el fragmento de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, $F(ab')_2$, scFv y Fv.

“ABCee” y "Cmáx,ee" son medidas farmacocinéticas de la exposición sistémica al fármaco (p. ej., pembrolizumab) en seres humanos tras su administración y, por lo general, se consideran impulsores de la eficacia del fármaco. Las “ABCee” representan la exposición media durante un intervalo de dosificación. “Cmáx,ee” es la concentración máxima o más alta del fármaco observada poco después de su administración. En el caso concreto del pembrolizumab, que se administra como una inyección subcutánea, la concentración máxima se produce inmediatamente después del final de la infusión. Cmáx,ee es una métrica que normalmente se considera un impulsor de la seguridad del impulsor.

"Agente bioterapéutico" significa una molécula biológica, tal como un anticuerpo o proteína de fusión, que bloquea la señalización del ligando/receptor en cualquier vía biológica que apoye el mantenimiento y/o el crecimiento del tumor o suprima la respuesta inmunitaria antitumoral.

El término "tampón" abarca aquellos agentes que mantienen el pH de la solución de las formulaciones de la invención en un intervalo aceptable o, para las formulaciones liofilizadas de la invención, proporcionan un pH de solución aceptable antes de la liofilización. Los términos "liofilización", "liofilizado/a", y "criodesecado" se refieren a un proceso mediante el cual primero se congela el material que se va a desecar y luego se retira el hielo o el disolvente congelado por sublimación en un entorno de vacío. Puede incluirse un excipiente en las

formulaciones preliofilizadas para mejorar la estabilidad del producto liofilizado durante el almacenamiento.

"$C_{mín}$" es la concentración mínima alcanzada al final del intervalo de dosificación. La proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. es la proporción de la $C_{mín}$ alcanzada con la dosis s.c. (p. ej., una dosis s.c. de 380 mg de pembrolizumab) con respecto a una dosis i.v. (p. ej., una dosis i.v. de 200 mg de pembrolizumab) al final del mismo intervalo de dosificación.

Los términos "cáncer", "canceroso" o "maligno" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que normalmente se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, leucemia, blastoma y sarcoma. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, pero sin limitación, carcinoma epidermoide, mieloma, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, glioma, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, Leucemia Mieloide Aguda (LMA), mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal (del tracto), cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, condrosarcoma, neuroblastoma, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello uterino, cáncer de cerebro, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon, y cáncer de cabeza y cuello. Otros cánceres adicionales que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen aquellos caracterizados por una expresión elevada de una o ambas de PD-L1 y PD-L2 en muestras de tejido analizadas.

"CDR" significa región(es) determinante(s) de complementariedad en una región variable de inmunoglobulina, que se define generalmente utilizando el sistema de numeración Kabat.

"Agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Las clases de agentes quimioterápicos incluyen, pero son limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de cinasas, alcaloides vegetales que son venenos del huso, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, fotosensibilizadores, Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos y anti-estrógenos (MSRE), anti-progesteronas, Reguladores Negativos del Receptor de Estrógenos (RNRE), antagonistas de los receptores de estrógenos, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa, inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF, oligonucleótidos no codificantes que inhiben la expresión de genes implicados en la proliferación celular anormal o el crecimiento tumoral. Los agentes quimioterápicos útiles en los métodos de tratamiento de la invención incluyen agentes citostáticos y/o citotóxicos.

"Anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo en el cual una parte de la

cadena pesada y/o ligera es idéntica a su homóloga a las secuencias correspondientes en un anticuerpo derivado de una determinada especie (p. ej., ser humano) o perteneciente a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes en un anticuerpo derivado de otra especie (p. ej., ratón) o perteneciente a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada.

"Comprendiendo" o variaciones tales como "comprender", "comprende" o "que comprende" se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de los rasgos distintivos indicados, pero no para excluir la presencia o adición de características adicionales que puedan mejorar materialmente el funcionamiento o la utilidad de cualquiera de las realizaciones de la invención, a menos que el contexto requiera lo contrario debido al lenguaje expresado o una implicación necesaria.

"Variantes modificadas de manera conservadora" o "sustitución conservativa" se refiere a sustituciones de aminoácidos en una proteína por otros aminoácidos que tienen características similares (p. ej., carga, tamaño de la cadena lateral, hidrofobia/hidrofilia, conformación y rigidez de la cadena principal, etc.), de manera que los cambios se puedan realizar con frecuencia sin alterar la actividad biológica u otra propiedad deseada de la proteína, tales como la afinidad y/o la especificidad del antígeno. Los expertos en la materia reconocen que, en general, las sustituciones de aminoácidos individuales en regiones no esenciales de un polipéptido no alteran sustancialmente la actividad (véase, p. ej., Watson *et al.* (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., pág. 224 (4ª Ed.)). Asimismo, las sustituciones de aminoácidos estructural o funcionalmente similares tienen menos probabilidades de alterar la actividad biológica. Las sustituciones de aminoácidos ilustrativas se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1. Sustituciones conservativas de aminoácidos ilustrativas

Resto original	Sustitución conservativa
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr

Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

"Anticuerpo monoclonal anti-PD-L de diagnóstico" significa un AcMc que se une específicamente a la forma madura de la PD-L designada (PD-L1 o PD-L2) que se expresa en la superficie de ciertas células de mamífero. Una PD-L madura carece de la secuencia líder presecretora, también conocida como péptido líder. Los términos "PD-L" y "PD-L maduro" se utilizan indistintamente en el presente documento, y debe entenderse que significan la misma molécula a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto.

Como se usa en el presente documento, un AcMc anti-PD-L1 humano de diagnóstico o un AcMc anti-hPD-L1 se refiere a un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a PD-L1 humana madura. Una molécula de PD-L1 humana madura consiste en los aminoácidos 19-290 de la siguiente secuencia:
MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWE
MEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMI
SYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVL
SGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNE
RTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET (SEQ ID NO:17).

Algunos ejemplos específicos de AcMc de diagnóstico anti-PD-L1 humana útiles como AcMc de diagnóstico para la detección inmunohistoquímica (IHQ) de la expresión de PD-L1 en cortes de tejido tumoral fijados en formol e incluidos en parafina (FFIP) son el anticuerpo 20C3 y el anticuerpo 22C3, que se describen en el documento WO 2014/100079. Estos anticuerpos comprenden las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera y cadena pesada que se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales 20C3 y 22C3	
Región variable madura de cadena ligera de 20C3	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO: 18
Región variable madura de la cadena pesada de 20C3	

QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYIFTSYWMHWLKQRPGQ GLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMDKATLTADKASTTAYMQLISLTS EDSAVYYCARSGWLVHGDYYFDYWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO: 19
Región variable madura de cadena ligera de 22C3	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLHTSTRKNYLAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLA VYYCKQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO: 20
Región variable madura de la cadena pesada de 22C3	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKQRPGQ GLEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHLTSLTSE DSAVYYCARSGWLIHGDYYFDFWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO: 21

Otro AcMc anti-PD-L1 humana que se ha informado que es útil para la detección IHQ de la expresión de PD-L1 en cortes de tejido FFIP (Chen, B. J. *et al*., *Clin Cancer Res* 19: 3462-3473 (2013)) es un AcMc anti-PD-L1 humana de conejo disponible públicamente en Sino Biological, Inc. (Beijing, P.R. China; número de catálogo 10084-R015).

La expresión "región marco conservada" o "FR, del inglés *Framework Region*", como se usa en el presente documento, significa las regiones variables de inmunoglobulina excluyendo las regiones CDR.

"Anticuerpo humano" se refiere a un anticuerpo que solo comprende secuencias de proteína de inmunoglobulina humana. Un anticuerpo humano puede contener cadenas de carbohidratos murinos si se produce en un ratón, en una célula de ratón o en un hibridoma procedente de una célula de ratón. De manera similar, "anticuerpo de ratón" o "anticuerpo de rata" se refieren a un anticuerpo que solo comprende secuencias de inmunoglobulina de ratón o rata, respectivamente.

"Anticuerpo humanizado" se refiere a formas de anticuerpos que contienen secuencias de anticuerpos no humanos (p. ej., murinos), así como anticuerpos humanos. Dichos anticuerpos contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en los cuales todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también comprenderá opcionalmente al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina (Fc), normalmente la de una inmunoglobulina humana. El prefijo "hum", "hu"

o "h" se añade a las designaciones de clones de anticuerpos cuando sea necesario para distinguir los anticuerpos humanizados de anticuerpos de roedores precursores. Las formas humanizadas de anticuerpos de roedores generalmente comprenderán las mismas secuencias de CDR de los anticuerpos de roedores parentales, aunque pueden incluirse determinadas sustituciones de aminoácidos para aumentar la afinidad, aumentar la estabilidad del anticuerpo humanizado o por otras razones.

"Región hipervariable" se refiere a los restos de aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable comprende restos de aminoácidos de una "región determinante de la complementariedad" o "CDR" (es decir, LC-CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3 en el dominio variable de cadena ligera y HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3 en el dominio variable de cadena pesada). Véase Kabat *et al*. (1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (que definen las regiones CDR de un anticuerpo por secuencia); véase también Chothia y Lesk (1987) *J. Mol. Biol*. 196: 901-917 (que definen las regiones CDR de un anticuerpo por estructura). La expresión restos de la "región marco conservada" o de "FR ("*Framework Region*") se refiere a los restos de dominio variable distintos de los restos de la región hipervariable definidos en el presente documento como restos de CDR.

"Agente inmunogénico" se refiere a una composición capaz de inducir una respuesta inmunitaria humoral y/o mediada por células. Los agentes inmunogénicos pueden incluir, por ejemplo, células cancerosas atenuadas, antígenos tumorales, células presentadoras de antígeno, tales como células dendríticas pulsadas con antígeno o ácidos nucleicos derivados de tumores, citocinas inmunoestimulantes (p. ej., IL-2, IFNα2, GM-CSF) y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes, tales como, pero sin limitación, GM-CSF.

"Anticuerpo aislado" y "fragmento de anticuerpo aislado" se refieren al estado de purificación y en tal contexto significa que la molécula nombrada está sustancialmente sin otras moléculas biológicas tales como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, hidratos de carbono u otros materiales, tales como restos celulares y medios de crecimiento. Generalmente, el término "aislado" no pretende referirse a una ausencia total de dicho material o una ausencia de agua, tampones o sales, a menos que estén presentes en cantidades que interfieran sustancialmente con el uso experimental o terapéutico del compuesto de unión como se describe en el presente documento.

"Kabat", como se usa en el presente documento, significa un sistema de alineamiento y numeración de inmunoglobulinas liderado por Elvin A. Kabat ((1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ª Ed. Public Health Service, National

Institutes of Health, Bethesda, Md.).

"Anticuerpo monoclonal" o "AcMc" o "ACM", como se usa en el presente documento, se refiere a una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, las moléculas de anticuerpo que comprenden la población son idénticas en la secuencia de aminoácidos excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades minoritarias. En cambio, las preparaciones de anticuerpos (policlonales) convencionales incluyen normalmente una multitud de anticuerpos diferentes que tienen diferentes secuencias de aminoácidos en sus dominios variables, particularmente en sus CDR, que a menudo son específicos para diferentes epítopos. El modificador "monoclonal" indica la naturaleza del anticuerpo como un anticuerpo obtenido a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos y no debe considerarse que requiera la producción del anticuerpo mediante cualquier procedimiento en particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para su uso de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante el método del hibridoma descrito por primera vez por Kohler *et al.* (1975) *Nature* 256: 495, o pueden prepararse mediante métodos de ADN recombinante (véase, p. ej., patente de los EE. UU. n.º 4.816.567). Los "anticuerpos monoclonales" también pueden aislarse de bibliotecas de anticuerpos en fagos utilizando las técnicas descritas en Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628 y Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol*. 222: 581-597, por ejemplo. Véase también Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol*. 116:731.

La "Inestabilidad MicroSatelital (IMS)" se refiere a la forma de inestabilidad genómica asociada con la reparación defectuosa de los errores de emparejamiento de ADN en los tumores. Véase Boland *et al*., *Cancer Research* 58, 5258-5257, 1998. En una realización, el análisis de IMS se puede llevar a cabo utilizando los cinco marcadores Microsatelitales recomendados por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. (NCI): BAT25 (n.º de referencia de GenBank 9834508), BAT26 (n.º de referencia de GenBank 9834505), D5S346 (n.º de referencia de GenBank 181171), D2S123 (n.º de referencia de GenBank 187953), D17S250 (n.º de referencia de GenBank 177030). Se pueden usar marcadores adicionales, por ejemplo, BAT40, BAT34C4, TGF-β-RII y ACTC. Los kits disponibles en el mercado para el análisis de la IMS incluyen, por ejemplo, el ensayo de PCR (*Polymerase Chain Reaction*, reacción en cadena de la polimerasa) multiplex Promega IMS, secuenciación de última generación FoundationOne® CDx (F1CDx) basado en un dispositivo de diagnóstico *in vitro* que usa ADN aislado de muestras de tejido tumoral fijado en formol e incluido en parafina (FFIP).

"Inestabilidad microsatelital de alta frecuencia" o "inestabilidad microsatelital alta (IMS-A)" se refiere a un tumor en el que dos o más de los cinco marcadores del NCI indicados anteriormente, muestran inestabilidad en su ADN o si ≥30-40 % de los marcadores totales

demuestran inestabilidad en su ADN (es decir, tienen mutaciones por inserción/deleción).

"Cáncer no IMS-A", como se usa en el presente documento, se refiere cáncer con Estabilidad MicroSatelital (EMS) y con IMS de Baja frecuencia (IMS-B).

"Estabilidad microsatelital (EMS)" se refiere a un tumor en el que ninguno de los cinco marcadores NCI indicados anteriormente muestra inestabilidad en su ADN (es decir, tiene mutaciones de inserción/deleción).

"Paciente" (denominado como alternativa "sujeto" o "individuo" en el presente documento) se refiere a un mamífero (p. ej., rata, ratón, perro, gato, conejo) que puede tratarse con los métodos o las composiciones de la invención, lo más preferentemente un ser humano. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente adulto. En otras realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico.

La expresión "PD-L1" o "PD-L2" significa cualquier nivel detectable de expresión de la proteína PD-L designada en la superficie celular o del ARNm de la PD-L designada dentro de una célula o tejido, a menos que se defina de otra manera. La expresión de la proteína PD-L puede detectarse con un anticuerpo anti-PD-L de diagnóstico en un ensayo de IHQ de un corte de tejido tumoral o mediante citometría de flujo. Como alternativa, la expresión de la proteína PD-L por las células tumorales puede detectarse mediante imágenes de TEP, usando un agente de unión (p. ej., fragmento de anticuerpo, affibody y similares) que se une específicamente a la diana PD-L deseada, p. ej., PD-L1 o PD-L2. Las técnicas para detectar y medir la expresión de ARNm de PD-L incluyen RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa) y RT-PCR cuantitativa en tiempo real.

Se han descrito varios enfoques para cuantificar la expresión de la proteína PD-L1 en ensayos de IHQ de cortes de tejido tumoral. Véase, p. ej., Thompson *et al*., *PNAS* 101 (49): 17174-17179 (2004); Thompson *et al*., *Cancer Res.* 66:3381-3385 (2006); Gadiot *et al*., *Cancer* 117:2192-2201 (2011); Taube *et al*., *Sci Transl Med* 4, 127ra37 (2012); y Toplian *et al*., *New Eng. J Med.* 366 (26): 2443-2454 (2012).

Un enfoque emplea un criterio de valoración binario simple de presencia o ausencia de la expresión de PD-L1, definiéndose un resultado positivo en términos del porcentaje de células tumorales que presentan evidencia histológica de tinción de la membrana de la superficie celular. Se considera que un corte de tejido tumoral tiene expresión de PD-L1 si al menos el 1 % y, preferentemente, el 5 % del total de las células tumorales presenta pruebas histológicas de tinción en la membrana de la superficie celular.

En otro enfoque, la expresión de PD-L1 en el corte de tejido tumoral se cuantifica tanto en las células tumorales como en las células inmunitarias infiltrantes, que comprenden

predominantemente linfocitos. El porcentaje de células tumorales y células inmunitarias infiltrantes que presentan tinción de membrana se cuantifica por separado como < 5 %, del 5 al 9 % y, después, en aumentos del 10 % hasta el 100 %. Para las células tumorales, se considera que no hay expresión de PD-L1 cuando la puntuación es < 5 % y que sí hay expresión cuando la puntuación es ≥ 5 %. La expresión de PD-L1 en el infiltrado inmunitario se presenta como una medida semicuantitativa denominada Puntuación de Inflamación Ajustada (PIA), que se determina multiplicando el porcentaje de células que tiñen la membrana por la intensidad del infiltrado, que se clasifica como ninguno (0), leve (puntuación de 1, linfocitos raros), moderada (puntuación de 2, infiltración focal del tumor por agregados linfohistiocíticos) o grave (puntuación de 3, infiltración difusa). Se considera que un corte de tejido tumoral tiene expresión de PD-L1 por infiltrados inmunitarios si la PIA es ≥ 5.

Un corte de tejido de un tumor que ha sido teñido por IHQ con un anticuerpo anti-PD-L1 de diagnóstico también puede puntuarse para la expresión de la proteína PD-L1 evaluando la expresión de PD-L1 tanto en las células tumorales como en las células inmunitarias infiltradas en el corte de tejido utilizando un proceso de puntuación. Véase el documento WO 2014/165422. Un proceso de puntuación de PD-L1 comprende examinar cada nido tumoral en el corte de tejido para la tinción y asignar al corte de tejido una o ambas de entre una Puntuación H Modificada (PHM) y una Puntuación de Proporción Modificada (PPM). Para asignar la PHM, se estiman cuatro porcentajes separados en todas las células tumorales viables y células inflamatorias mononucleares teñidas en todos los nidos tumorales examinados: (a) células que no tienen tinción (intensidad = 0), (b) tinción débil (intensidad = 1+), (c) tinción moderada (intensidad = 2+) y (d) tinción intensa (intensidad = 3+). Una célula debe tener al menos una tinción parcial de la membrana para ser incluida en los porcentajes de tinción débil, moderada o intensa. Los porcentajes estimados, cuya suma es el 100 %, se introducen después en la fórmula de 1 x (porcentaje de células de tinción débil) + 2 x (porcentaje de células de tinción moderada) + 3 x (porcentaje de células de tinción intensa), y el resultado se asigna al corte de tejido como la PHM. La PPM se asigna estimando, en todas las células tumorales viables y las células inflamatorias mononucleares teñidas en todos los nidos tumorales examinados, el porcentaje de células que tienen al menos una tinción parcial de la membrana de cualquier intensidad, y el porcentaje resultante se asigna al corte de tejido como la PPM. En algunas realizaciones, el tumor se designa con expresión de PD-L1 cuando la PHM o la PPM son positivas.

Otro método para puntuar/cuantificar la expresión de PD-L1 en un tumor es la "Puntuación Positiva Combinada" o "PPC", que se refiere a un algoritmo para determinar una puntuación de expresión de PD-L1 a partir de una muestra tumoral de un paciente. La PPC es útil para seleccionar pacientes para el tratamiento con determinadas pautas de tratamiento que

incluyen métodos de tratamiento que comprenden la administración de un anticuerpo anti-PD-1 en el que la expresión de PD-L1 se asocia con una tasa de respuesta más alta en una determinada población de pacientes en relación con la misma población de pacientes que no expresa la PD-L1. La PPC se determina determinando el número de células tumorales viables con PD-L1, el número de células tumorales viables sin PD-L1 y el número de Células Inflamatorias Mononucleares (CIM) viables con PD-L1 en un tejido tumoral de un paciente que tiene un tumor y calculando la PPC usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{(n.º de células tumorales con PD-L1) + (n.º de CIM con PD-L1)}}{\text{(n.º células tumorales con PD-L1) + (células tumorales sin PD-L1).}} \times 100\ \%$$

En realizaciones particulares, el método de puntuación de la expresión de PD-L1 utilizado es la "puntuación de proporción de linfoma". El linfoma se caracteriza por una población homogénea de células confluentes que borran la arquitectura del ganglio linfático o la arquitectura del sitio metastásico. La "PPL" o "Puntuación de Proporción de Linfoma" es el porcentaje de esta población de células que expresan PD-L1. Cuando se determina la PPL, no se intenta distinguir las células verdaderamente neoplásicas de las células reactivas. La expresión de PD-L1 se caracteriza por una tinción parcial o total de la membrana a cualquier intensidad.

Otro método de puntuación más para la expresión de PD-L1 es la "PPT" o "Puntuación de Proporción Tumoral", que es el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1 en la membrana celular. La PPT normalmente incluye el porcentaje de células neoplásicas que expresan la PD-L1 a cualquier intensidad (débil, moderada o alta), que se puede determinar utilizando un ensayo inmunohistoquímico utilizando un AcMc anti-PD-L1 humana de diagnóstico, p.ej. anticuerpo 20C3 y anticuerpo 22C3, descrito, anteriormente. Se considera que las células expresan PD-L1 si hay tinción de membrana, incluyendo células con tinción parcial de membrana.

El nivel de expresión de ARNm de PD-L puede compararse con los niveles de expresión de ARNm de uno o más genes de referencia que se utilizan con frecuencia en la RT-PCR cuantitativa, tal como ubiquitina C.

En algunas realizaciones, se determina que un nivel de expresión de PD-L1 (proteína y/o ARNm) por células malignas y/o por células inmunitarias infiltrantes dentro de un tumor está "sobreexpresado" o "elevado" basándose en la comparación con el nivel de expresión de PD-L1 (proteína y/o ARNm) mediante un control apropiado. Por ejemplo, un nivel de expresión de ARNm o proteína PD-L1 de control puede ser el nivel cuantificado en células no malignas del mismo tipo o en un corte de un tejido normal emparejado. En algunas realizaciones, se determina que la expresión de PD-L1 en una muestra de tumor es elevada cuando la proteína PD-L1 (y/o el ARNm de PD-L1) de la muestra es al menos un 10 %, 20 % o 30 % superior a la

del control.

El "pembrolizumab" (anteriormente conocido como MK-3475, SCH 900475 y lambrolizumab) en el presente documento denominado de manera alternativa "pembro", es un AcMc IgG4 humanizado con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n.º 2, páginas 161-162 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera y las CDR descritas en la Tabla 3. El pembrolizumab ha sido aprobado por la FDA de EE.UU. como se describe en Prescribing Information for KEYTRUDA™ (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ EE.UU.; aprobación inicial de EE.UU. 2014, actualizado en marzo de 2021).

La "variante de pembrolizumab", como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo monoclonal que comprende secuencias de cadenas pesadas y cadenas ligeras que son idénticas a las del pembrolizumab, excepto por tener tres, dos o una sustituciones de aminoácidos conservativas en posiciones que se encuentran fuera de las CDR de cadena ligera y seis, cinco, cuatro, tres, dos o una sustituciones de aminoácidos conservativas que se encuentran fuera de las CDR de cadena pesada, p. ej., las posiciones variantes están ubicadas en las regiones FR o en la región constante, y opcionalmente tiene una deleción de los restos de lisina C-terminales de la cadena pesada. En otras palabras, el pembrolizumab y una variante de pembrolizumab comprenden secuencias de CDR idénticas, pero difieren entre sí en que tienen una sustitución de aminoácidos conservativa en no más de tres o seis posiciones en sus secuencias de cadena ligera y pesada completas, respectivamente. Una variante de pembrolizumab es esencialmente igual que el pembrolizumab con respecto a las siguientes propiedades: afinidad de unión a PD-1 y capacidad para bloquear la unión de cada una de entre PD-L1 y PD-L2 a PD-1.

"Formulación farmacéutica" se refiere a preparaciones que están en una forma tal que permita que los principios activos sean eficaces y que no contengan componentes adicionales que sean tóxicos para los sujetos a quienes se administraría la formulación.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes (vehículos, aditivos) y composiciones que pueden administrarse razonablemente a un sujeto para proporcionar una dosis eficaz del principio activo empleado y que "generalmente se consideran seguros", p. ej., que son fisiológicamente tolerables y no suelen producir una reacción adversa alérgica o similar, tales como malestar gástrico y similares, cuando se administran a un ser humano. En otra realización, estas expresiones se refieren a entidades moleculares aprobadas por un organismo de control del gobierno federal o estatal, o que está listada en la Farmacopea de EE.UU. o en otra farmacopea reconocida de forma general para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

El "estado estacionario" farmacocinético es un período de tiempo durante el cual

se ha aumentado al máximo cualquier acumulación de concentraciones del fármaco debido a múltiples dosis y la exposición sistémica al fármaco se considera uniforme tras cada dosis posterior administrada; en el caso concreto del pembrolizumab, el estado estacionario se alcanza en y después de ~16 semanas de administración.

La "quimioterapia que contiene platino" (también conocida como derivados de platino) se refiere al uso de agente(s) quimioterápico(s) utilizado(s) para tratar el cáncer que son complejos de coordinación de platino. Los agentes quimioterápicos que contienen platino son agentes alquilantes que entrecruzan el ADN, lo que produce una reparación ineficaz de los errores de emparejamiento del ADN y, en general, conduce a la apoptosis. Los ejemplos de derivados del platino incluyen cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

"Criterios de respuesta RECIST 1.1", como se usa en el presente documento, significa las definiciones expuestas en Eisenhauer, E.A. *et al*., *Eur. J Cancer* 45:228-247 (2009) para lesiones diana o lesiones no diana, según sea apropiado, teniendo en cuenta el contexto en donde se mida la respuesta.

"Agente terapéutico" se refiere a un agente adicional relacionado con el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo. Un agente terapéutico puede ser, p. ej., un agente quimioterápico, un agente bioterápico o un agente inmunogénico.

"Corte de tejido" se refiere a una sola parte o fragmento de una muestra de tejido, p. ej., una lámina delgada de tejido cortado de una muestra de tejido normal o de un tumor.

"Tumor", cuando se aplica a un sujeto al que se ha diagnosticado, o se sospecha que tiene, un cáncer se refiere a una neoplasia o masa tisular maligna o potencialmente maligna de cualquier tamaño, e incluye tumores primarios y neoplasias secundarias. Un tumor sólido es un crecimiento anómalo o masa de tejido que habitualmente no contiene quistes o áreas líquidas. Los diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman. Son ejemplos de tumores sólidos sarcomas, carcinomas y linfomas. Las leucemias (cánceres de la sangre) generalmente no forman tumores sólidos (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

La "Carga Mutacional del Tumor" o "CMT", como se usa en el presente documento, se refiere al número de mutaciones somáticas del genoma de un tumor y/o al número de mutaciones somáticas por área del genoma del tumor. La CMT Alta (o CMT-A) se refiere a un tumor con una alta carga mutacional. En realizaciones específicas, se dice que un tumor es de CMT-A si contiene ≥ 10 mutaciones/megabase (Mut/Mb). Hay una prueba aprobada por la FDA, tal como FoundationOne® CDx, disponible para los tumores sólidos para determinar si el tumor sólido es CMT-A (es decir, si tiene ≥ 10 mutaciones/megabase).

"Regiones variables" o "región V", como se usa en el presente documento,

significa el segmento de cadenas de IgG que es variable en secuencia entre diferentes anticuerpos. Se extiende hasta el resto 109 de Kabat de la cadena ligera y hasta el 113 de la cadena pesada.

II. Anticuerpos anti-PD-1 y fragmentos de unión al antígeno útiles en la invención

Algunos ejemplos de AcMc que se unen a PD-1 humana, útiles en las formulaciones, los métodos de tratamiento, las composiciones y los usos de la invención, se describen en los documentos US 7.521.051, US 8.008.449 y US 8.354.509. Los AcMc anti-PD-1 humana específicos útiles como antagonista de PD-1 en el método de tratamiento, composiciones y usos de la invención incluyen: pembrolizumab (anteriormente conocido como MK-3475, SCH 900475 y lambrolizumab), un AcMc IgG4 humanizado con la estructura descrita en *WHO Drug Information*, Vol. 27, n.º 2, páginas 161-162 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena ligera y pesada que se muestran en la FIGURA 1, y los anticuerpos humanizados h409A11, h409A16 y h409A17, que se describen en el documento WO 2008/156712 y en la Tabla 3.

En algunas realizaciones de los métodos de tratamiento, las composiciones, los kits y los usos de la invención, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende: (a) las CDR de cadena ligera 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-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. En algunas realizaciones de la invención, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo humano. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo humanizado. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo quimérico. En realizaciones específicas, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo monoclonal.

En otras realizaciones de los métodos de tratamiento, las composiciones, los kits y los usos de la invención, el anticuerpo anti PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se une específicamente a PD-1 humana y 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

la misma, y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4 o una variante de la misma; SEQ ID NO: 22 o una variante de la misma; y SEQ ID NO: 23 o una variante de la misma.

Una variante de una secuencia de región variable de cadena pesada o secuencia de cadena pesada completa es idéntica a la secuencia de referencia a excepción de que tiene hasta 17 sustituciones de aminoácidos conservativas en la región marco conservada (es decir, fuera de las CDR), y preferentemente tiene menos de diez, nueve, ocho, siete, seis o cinco sustituciones de aminoácidos conservativas en la región marco conservada. Una variante de una secuencia de región variable de cadena ligera o secuencia de cadena ligera completa es idéntica a la secuencia de referencia a excepción de que tiene hasta cinco sustituciones de aminoácidos conservativas en la región marco conservada (es decir, fuera de las CDR), y preferentemente tiene menos de cuatro, tres o dos sustituciones conservativas de aminoácidos en la región marco conservada.

En otra realización de los métodos de tratamiento, las composiciones, los kits y los usos de la invención, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a PD-1 humana y comprende (a) una cadena pesada que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 10, o una variante de la misma; y (b) una cadena ligera que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 5, o una variante de la misma; SEQ ID NO: 24 o una variante de la misma; o SEQ ID NO: 25 o una variante de la misma.

En otra realización más de los métodos de tratamiento, las composiciones, los kits y los usos de la invención, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a PD-1 humana y comprende (a) una cadena pesada que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 10 y (b) una cadena ligera que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 5.

La Tabla 3 que se presenta a continuación proporciona una lista de ejemplos de secuencias de aminoácidos de AcMc anti-PD-1 para usar en los métodos de tratamiento, las composiciones, los kits y los usos de la invención.

Tabla 3. Ejemplos de anticuerpos anti-PD-1 humana	
A. Comprende las CDR de cadena ligera y cadena pesada de hPD-1.09A del documento WO2008/156712 (CDR de cadena ligera y pesada de pembrolizumab)	
CDRL1 (LC-CDR1)	RASKGVSTSGYSYLH SEQ ID NO: 1

CDRL2 (LC-CDR2)	LASYLES SEQ ID NO: 2
CDRL3 (LC-CDR3)	QHSRDLPLT SEQ ID NO: 3
CDRH1 (HC-CDR1)	NYYMY SEQ ID NO: 6
CDRH2 (HC-CDR2)	GINPSNGGTNFNEKFKN SEQ ID NO: 7
CDRH3 (HC-CDR3)	RDYRFDMGFDY SEQ ID NO: 8
B. Comprende las CDR de cadena ligera y cadena pesada de hPD-1.08A del documento WO2008/156712	
CDRL1 (LC-CDR1)	RASKSVSTSGFSYLH SEQ ID NO: 11
CDRL2 (LC-CDR2)	LASNLES SEQ ID NO: 12
CDRL3 (LC-CDR3)	QHSWELPLT SEQ ID NO: 13
CDRH1 (HC-CDR1)	SYYLY SEQ ID NO: 14
CDRH2 (HC-CDR2)	GVNPSNGGTNFSEKFKS SEQ ID NO: 15
CDRH3 (HC-CDR3)	RDSNYDGGFDY SEQ ID NO: 16
C. Comprende la región variable de cadena pesada (V_H) de h109A madura y una de las regiones variables de cadena ligera (V_L) de K09A madura del documento WO 2008/156712	
V_H de cadena pesada	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSS TTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQ GTTVTVSS SEQ ID NO:9 (V_H de pembrolizumab)

V_L de cadena ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO:4 (V_L de pembrolizumab) o EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWY LQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVG VYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK SEQ ID NO:22 o DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWY LQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTAFTLKISR VEAEDV GLYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK SEQ ID NO: 23
D. Comprende la cadena pesada de 409 madura y una de las cadenas ligeras de K09A madura del documento WO 2008/156712	
Cadena pesada	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSS TTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK SEQ ID NO:10 (cadena pesada de pembrolizumab)

Cadena ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC SEQ ID NO:5 (cadena ligera de pembrolizumab) o EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWY LQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC SEQ ID NO:24 o DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWY LQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTAFTLKISR VEAEDVGLYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC SEQ ID NO: 25

III. Métodos y usos de la invención

La invención proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende administrar al paciente por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, aproximadamente una vez 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. En realizaciones particulares, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra cada tres semanas. En realizaciones particulares de la invención, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es pembrolizumab. En otras

realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es una variante de pembrolizumab.

La invención proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende administrar por vía subcutánea un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente a una dosis que es al menos 1,6 veces superior a una dosis diferente, dosis terapéuticamente eficaz administrada por una vía de administración i.v., en donde la dosis subcutánea se administra a la misma frecuencia que la frecuencia de las diferentes dosis terapéuticamente eficaces, 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. En realizaciones particulares, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra cada tres semanas. En realizaciones particulares de la invención, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es pembrolizumab. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es una variante de pembrolizumab.

La invención proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende administrar por vía subcutánea aproximadamente cada tres semanas un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente a una dosis 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, administrada por una vía de administración i.v. 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. En realizaciones particulares, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra cada tres semanas. En realizaciones particulares, En realizaciones particulares de la invención, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es pembrolizumab. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es una variante de pembrolizumab.

La invención proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende administrar por vía subcutánea aproximadamente cada tres semanas un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente a una dosis que es al menos 1,6 veces superior a 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a 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. En realizaciones particulares, el anticuerpo anti-PD1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra cada tres semanas. En realizaciones particulares de la invención, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es pembrolizumab. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es una variante de pembrolizumab.

En algunas realizaciones, la dosis es al menos 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2,0, 2,05 o 2,1 veces superior a una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo.

En algunas realizaciones, la dosis es al menos 1,65 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 1,7 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 1,75 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 1,8 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 1,85 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 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. En algunas realizaciones, la dosis es al menos 1,95 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 2,0 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 2,05 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 algunas realizaciones, la dosis es al menos 2,1 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 realizaciones particulares, la dosis es al menos 1,875 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 otras realizaciones particulares, la dosis es al menos 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.

En algunas realizaciones, la dosis es de 1,6 a 2,1, 1,7 a 2,1, 1,8 a 2,1, 1,9 a 2,1 veces mayor que una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la dosis es de 1,6 a 2,1 veces mayor que una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones la dosis es de 1,7 a 2,1 veces mayor que una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la dosis es de 1,8 a 2,1 veces mayor que una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la dosis es de 1,875 a 2,1 veces mayor que una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, la dosis es de 1,9 a 2,1 veces mayor que una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo.

En las realizaciones de cualquiera de los métodos de la invención, la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es de al menos 63 %. En las realizaciones de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es de al menos 64 %. En las realizaciones de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la biodisponibilidad del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es de 66 %.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, la administración subcutánea de la dosis del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo (p.

ej., pembrolizumab) produce una $C_{mín}$ que es igual o superior a la $C_{mín}$ de la dosis administrada por una vía de administración i.v. En una realización de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la administración subcutánea del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, produce una proporción de $C_{mín}$ subcutánea a $C_{mín}$ intravenosa de al menos 1, al menos 1,2, al menos 1,3, al menos 1,4, al menos 1,5 o al menos 1,6. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce un perfil FC que tiene una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de al menos 1,0 o mayor. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de al menos 1,2 o mayor. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de al menos 1,3 o mayor. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de al menos 1,4 o mayor. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de al menos 1,5 o mayor. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de al menos 1,6 o mayor.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, la dosis de administración subcutánea del anticuerpo anti-PD-1, o del fragmento de unión al antígeno del mismo, (p. ej., pembrolizumab) produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,0 a 1,6, 1,1 a 1,6, 1,2 a 1,6, 1,3 a 1,6, 1,4 a 1,6, 1,2 a 1,5, 1,3 a 1,5, 1,4 a 1,5 o 1,3 a 1,4.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, la administración subcutánea del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, (por ejemplo, pembrolizumab) produce una proporción $C_{mín}$ s.c.:i.v de 1,0 a 1,6. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,1 a 1,6. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,2 a 1,6. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,3 a 1,6. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,4 a 1,6. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,2 a 1,5. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,3 a 1,5. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,4 a 1,5. En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce una proporción de $C_{mín}$ s.c.:i.v. de 1,3 a 1,4.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, la administración subcutánea de la dosis del anticuerpo anti-PD-1, o del fragmento de unión al antígeno del mismo, (p. ej., pembrolizumab) produce un $ABC_{(0\text{-}3\ semanas)}$ que es superior al $ABC_{(0\text{-}3\ semanas)}$ de una dosis de 200 mg o 2 mg/kg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, administrada por vía i.v. tras seis ciclos de administración (p. ej., tras seis ciclos de una vez cada tres dosis semanales). En algunas realizaciones, la administración subcutánea produce un perfil

farmacocinético con una proporción de $ABC_{(0\text{-}3\ semanas)}$ s.c.:i.v. de al menos 1,0 o mayor tras seis ciclos de administración.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, los parámetros anteriores (por ejemplo, $ABC_{(0\text{-}3\ semanas)}$, $C_{mín)}$, se comparan con los resultantes de una dosis del anticuerpo anti-PD1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se administra por una vía de administración i.v. en donde la dosis es de 200 mg.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, mieloma múltiple, cáncer hepatocelular, carcinoma de células de Merkel, carcinoma epidermoide cutáneo, linfoma, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de ovario, cáncer esofágico, cáncer anal, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de glándulas salivales, cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, glioblastoma, glioma y otras neoplasias malignas.

En algunas realizaciones el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

En realizaciones alternativas, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón microcítico.

En algunas realizaciones, el linfoma es linfoma de Hodgkin.

En otras realizaciones, el linfoma es linfoma no Hodgkiniano. En realizaciones particulares, el linfoma es el Linfoma Mediastínico Primario de Linfocitos B (LMPB). En algunas realizaciones, el linfoma es Linfoma Difuso de Linfocitos B Grandes (LDLBG).

En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo.

En realizaciones adicionales, el cáncer de mama es cáncer de mama ER+/HER2-.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es cáncer urotelial.

En algunas realizaciones, el cáncer de cabeza y cuello es cáncer nasofaríngeo. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tiroides. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de glándulas salivales. En otras realizaciones, el cáncer es carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal metastásico con altos niveles de inestabilidad microsatelital (IMS-A).

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido con un nivel alto de inestabilidad microsatelital (IMS-A).

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido con una alta carga mutacional.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón 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 y 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, un cáncer caracterizado por un tumor que tiene una alta carga mutacional, carcinoma epidermoide cutáneo y cáncer de mama triple negativo.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón 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, un cáncer caracterizado por un tumor que tiene una alta carga mutacional, carcinoma epidermoide cutáneo y cáncer de mama triple negativo.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra al paciente aproximadamente una vez cada tres semanas durante 12 semanas o más. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra al paciente aproximadamente una vez cada tres semanas durante 18 semanas o más, 24 semanas o más, 30 semanas o más, 36 semanas o más, 42 semanas o más, 48 semanas o más, 54 semanas o más, 60 semanas o más, 66 semanas o más, 72 semanas o más, 78 semanas o más, 84 semanas o más, 90 semanas o más, 96 semanas o más, o 102 semanas o más.

En una primera realización (Realización E1), la invención comprende un método para tratar el cáncer en un paciente humano, que comprende la administración, por vía subcutánea, de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas. En realizaciones específicas, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra, una vez cada tres semanas.

En una segunda realización (Realización E2), la invención comprende un método para tratar el melanoma irresecable o metastásico en un paciente humano que comprende administrar por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un

anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas En realizaciones específicas, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra una vez cada tres semanas.

En una tercera realización (Realización E3), la invención comprende un método para tratar el cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) metastásico en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas. En realizaciones específicas, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra una vez cada tres semanas.

En una subrealización de la Realización E3 (Realización E3-A), el paciente tiene un tumor con alta expresión de PD-L1 [(puntuación de proporción de tumor (PPT) ≥ 50 %)] y no fue tratado previamente con quimioterapia con platino.

En una subrealización adicional de la Realización E3 (Realización E3-B), el paciente tiene un tumor con expresión de PD-L1 (PPT ≥ 1 %) y fue tratado previamente con quimioterapia con platino. En realizaciones específicas de las Realizaciones E3-B, el paciente tuvo progresión de la enfermedad durante o después de recibir quimioterapia que contiene platino.

En otra subrealización de la Realización E3 (Realización E3-C), el paciente tiene un tumor con expresión de PD-L1 (PPT ≥1 %) y no fue tratado previamente con quimioterapia con platino.

En otra subrealización más de la Realización E3 (Realización E3-D), el tumor del paciente no se prueba para la expresión de PD-L1. En esta realización, el paciente se trata con el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, independientemente de la expresión de PD-L1. En realizaciones específicas, el paciente no se trató previamente con quimioterapia que contiene platino.

En determinadas realizaciones de la Realización E3 (incluyendo las Realizaciones E3-A, E3-B y E3-C), la PPT de PD-L1 se determina mediante una prueba aprobada por la FDA.

En determinadas realizaciones de la Realización E3 (incluyendo las Realizaciones E3-A, E3-B, E3-C y E3-D), el tumor del paciente no tiene aberraciones genómicas EGFR o ALK.

En determinadas realizaciones de la Realización E3 (incluyendo las Realizaciones E3-A, E3-B, E3-C y E3-D), el tumor del paciente tiene una aberración genómica EGFR o ALK y tuvo progresión de la enfermedad en o después de recibir tratamiento para la aberración o aberraciones EGFR o ALK antes de recibir el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al

antígeno del mismo.

En una cuarta realización (Realización E4), la invención comprende un método para tratar el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en un paciente humano que comprende: (1) administrar por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez cada aproximadamente tres semanas, y (2) administrar pemetrexed y quimioterapia con platino (p. ej., carboplatino) al paciente. En subrealizaciones de la Realización E4, el paciente no se trató previamente con un tratamiento contra el cáncer antes de comenzar la pauta de politerapia con el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, pemetrexed y carboplatino.

En determinadas realizaciones de las Realizaciones E3 y E4 (incluyendo las subrealizaciones de las mismas), el paciente tiene cáncer de pulmón no microcítico no epidermoide.

En determinadas realizaciones de las Realizaciones E3 y E4 (incluyendo las subrealizaciones de las mismas), el paciente también se trata con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel.

En subrealizaciones de la Realización E4, el pemetrexed se administra al paciente en una cantidad de 500 mg/m^2.

En subrealizaciones de la Realización E4, el pemetrexed se administra al paciente en una cantidad de 500 mg/m^2 cada 3 semanas.

En subrealizaciones de la Realización E4, el pemetrexed se administra al paciente mediante infusión intravenosa cada 21 días. En realizaciones específicas, el tiempo de infusión es de aproximadamente 10 minutos.

En subrealizaciones de la Realización E4 (Realización E4-A), la invención comprende además administrar al paciente una vez al día de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 1000 µg de ácido fólico, 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. En determinadas realizaciones, el ácido fólico se administra por vía oral.

En subrealizaciones de las Realizaciones E4 y E4-A (Realización E4-B), la invención comprende además administrar aproximadamente 1 mg de vitamina B_{12} al paciente aproximadamente 1 semana antes de la primera administración de pemetrexed y aproximadamente cada tres ciclos de administración de pemetrexed (es decir, aproximadamente cada 9 semanas). En determinadas realizaciones la vitamina B_{12} se administra por vía intramuscular.

En subrealizaciones de la Realización E4, E4-A y E4-B (Realización E4-C), la invención comprende además administrar aproximadamente 4 mg de dexametasona al paciente dos veces al día el día anterior, el día de y el día después de la administración de pemetrexed. En determinadas realizaciones, la dexametasona se administra por vía oral.

En una quinta realización (Realización E5), la invención comprende un método para tratar el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECyC) recurrente o metastásico en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En subrealizaciones de la Realización E5 (Realización E5-A), el paciente se trató previamente con quimioterapia que contiene platino. En determinadas realizaciones, el paciente tuvo progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia que contiene platino.

En subrealizaciones de la Realización E5 (Realización E5-B), el paciente tiene CECyC metastásico o recurrente irresecable y el método comprende además la administración de platino y 5-FU (fluorouracilo) para el tratamiento de primera línea del CECyC.

En subrealizaciones de las Realizaciones E5 (Realización E5-C), el anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) se administra como agente único para el tratamiento de primera línea de un paciente con CECyC metastásico o recurrente irresecable, en donde los tumores del paciente expresan PD-L1 (PPC $\geq$ 1 %).

En una sexta realización (Realización E6), la invención comprende un método para tratar el linfoma de Hodgkin clásico (LHc) refractario en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una séptima realización (Realización E7), la invención comprende un método para tratar el Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez cada aproximadamente tres semanas, en donde el paciente ha sufrido una recaída tras (a) una o más líneas de tratamiento para el LHc, (b) 2 o más líneas de tratamiento para el LHc o (c) 3 o más líneas de tratamiento para el LHc.

En subrealizaciones de las Realizaciones E6 y E7, el paciente es un paciente adulto.

En subrealizaciones alternativas de las Realizaciones E6 y E7, el paciente es un

paciente pediátrico.

En una octava realización (Realización E8), la invención comprende un método para tratar el carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En subrealizaciones de la Realización E8, el paciente no es apto para la quimioterapia que contiene cisplatino.

En subrealizaciones de la Realización E8, el paciente tenía progresión de la enfermedad durante o tras la quimioterapia que contiene platino o en el transcurso de los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia que contiene platino.

En subrealizaciones de la Realización E8, el tumor del paciente expresa PD-L1. En otras subrealizaciones de la Realización E8, el tumor del paciente expresa PD-L1 (PPC$\geq$10).

En una novena realización (Realización E9), la invención comprende un método para tratar tumores sólidos irresecables o metastásicos, con alta inestabilidad microsatelital (IMS-A) o reparación deficiente de errores de emparejamiento (REE) en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una subrealización de la Realización E9, el paciente tuvo progresión de la enfermedad después de un tratamiento anterior contra el cáncer.

En una décima realización (Realización E10), la invención comprende un método para tratar el cáncer colorrectal irresecable o metastásico, con IMS-A o de REE deficiente en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una subrealización de la Realización E10, el paciente tuvo progresión de la enfermedad después de un tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

En una decimoprimera realización (Realización E11), la invención comprende un método para tratar el cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico recurrente en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres

semanas. En realizaciones específicas, la invención comprende además tratar al paciente con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino. En realizaciones específicas, el tratamiento con el anticuerpo anti-PD-1, trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino, es un tratamiento de primera línea.

En una decimosegunda realización (Realización E12), la invención comprende un método para tratar el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico recurrente en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En subrealizaciones de las Realizaciones E11 y E12, el tumor del paciente expresa PD-L1. En subrealizaciones de las Realizaciones E11 y E12, el tumor del paciente tiene una puntuación positiva combinada (PPC) de PD-L1 ≥ 1.

En subrealizaciones de las Realizaciones E11 y E12, el paciente tuvo progresión de la enfermedad en o después de una o más líneas de tratamiento previas. En realizaciones específicas, las líneas anteriores de tratamiento incluyen fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino.

En subrealizaciones de las Realizaciones E11 y E12, el paciente tuvo progresión de la enfermedad en o después de dos o más líneas de tratamiento anteriores incluyendo quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino.

En subrealizaciones de las Realizaciones E11 y E12, el paciente tuvo progresión de la enfermedad en o después de una o más líneas de tratamiento anteriores incluyendo terapia dirigida a HER2/neu.

En subrealizaciones de las Realizaciones E11 y E12, el paciente tuvo progresión de la enfermedad en o después de dos o más líneas de tratamiento anteriores incluyendo terapia dirigida a HER2/neu.

En una decimotercera realización (Realización E13), la invención comprende un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez cada aproximadamente tres semanas, en donde el paciente tiene un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, mieloma múltiple, cáncer hepatocelular, linfoma, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de ovario, cáncer esofágico, cáncer anal, cáncer del tracto biliar, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Merkel,

carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, carcinoma epidermoide cutáneo, cáncer de tiroides y cáncer de glándulas salivales.

En una decimocuarta realización (Realización E14), la invención comprende un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas, en donde el paciente tiene cáncer de pulmón microcítico. En una subrealización, el paciente fue tratado previamente con quimioterapia basada en platino y al menos otra línea de tratamiento previa.

En una decimoquinta realización (Realización E15), la invención comprende un método para tratar en linfoma no hodgkiniano en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una subrealización de la Realización E15, el linfoma no hodgkiniano es el linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes (LMPB). En algunas realizaciones donde el paciente tiene LMPB, el paciente tiene LMPB refractario. En algunas realizaciones, el paciente ha sufrido una recaída después de una o más líneas de tratamiento previas. En algunas realizaciones, el paciente ha sufrido una recaída después de dos o más líneas de tratamiento previas. En algunas realizaciones, el paciente no fue tratado previamente con otra línea de tratamiento. En algunas realizaciones, el paciente es un adulto. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico.

En una decimosexta realización (Realización E16), la invención comprende un método para tratar el CPNM epidermoide metastásico en un paciente humano que comprende: (1) administrar por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas, y (2) administrar (i) carboplatino y paclitaxel, o (ii) carboplatino y nab-paclitaxel al paciente.

En una decimoséptima realización (Realización E17), la invención comprende un método para tratar el carcinoma de células de Merkel (CCM) en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas. En subrealizaciones particulares de la Realización E17, el cáncer es CCM localmente avanzado, recurrente. En subrealizaciones particulares de la Realización E17, el cáncer es CCM

metastásico.

En subrealizaciones de la Realización E17, el paciente es un paciente adulto. En subrealizaciones alternativas de la Realización E17, el paciente es un paciente pediátrico.

En una decimoctava realización (Realización E18), la invención comprende un método para el tratamiento adyuvante del melanoma en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, a un paciente una vez cada aproximadamente tres semanas, en donde el paciente ha tenido previamente una o más lesiones de melanoma resecadas. En subrealizaciones de la Realización E18, el método comprende tratar el melanoma en etapa III de alto riesgo resecado. En subrealizaciones de la realización E18, el método comprende tratar el melanoma en etapa IIB o IIC resecado.

En una decimonovena realización (Realización E19), la invención comprende un método para tratar el carcinoma hepatocelular (CHC) en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas. En algunas realizaciones de la Realización E19, el paciente fue tratado previamente con sorafenib.

En una vigésima realización (Realización E20), la invención comprende un método para tratar el carcinoma de células renales (CCR) en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En subrealizaciones, de la Realización E20, el cáncer es CCR de células claras avanzado.

En subrealizaciones de la Realización E20, el paciente tiene carcinoma de células renales (CCR) avanzado o metastásico.

En subrealizaciones, de la Realización E20 (Realización E20A), el paciente se trata además con axitinib. En subrealizaciones de la invención, el axitinib se toma por vía oral.

En realizaciones particulares de la Realización E20A, el paciente toma 5 mg de axitinib aproximadamente cada 12 horas o dos veces al día.

En realizaciones alternativas de la Realización E20A, la dosis de axitinib es de 2,5 mg, 3 mg, 7 mg o 10 mg dos veces al día.

En subrealizaciones, de la Realización E20 (Realización E20B), el paciente se trata además con lenvatiniv.

En una vigésimo primera realización (Realización E21), la invención comprende un método para tratar el cáncer de mama en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una subrealización de la Realización E21, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo. En una subrealización adicional, el paciente se trata además con quimioterapia. En una subrealización adicional, el CMTN es CMTN metastásico o recurrente irresecable y los tumores del paciente expresan PD-L1 (PPC ≥ 10).

En una subrealización de la Realización E21, el cáncer de mama es cáncer de mama ER+/HER2-.

En una subrealización adicional de la Realización E21, el paciente tiene CMTN de alto riesgo en etapa temprana y el método comprende además tratar al paciente con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y después tratar al paciente con el anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

En una vigésimo segunda realización (Realización E22), la invención comprende un método para tratar el cáncer nasofaríngeo en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una vigésima tercera realización (Realización E23), la invención comprende un método para tratar el cáncer de tiroides en un paciente humano que comprende la administración de 400 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una vigésimo cuarta realización (Realización E24), la invención comprende un método para tratar el cáncer de glándulas salivales en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En una vigésimo quinta realización (Realización E25), la invención comprende un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en:

melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer epidermoide de cabeza y cuello (CECyC), linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recidivante o refractario, linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes (LMPB), 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 CMT-A, carcinoma epidermoide cutáneo y cáncer de mama triple negativo.

En una subrealización de la Realización 25 (Realización 25B), la invención comprende un método de tratamiento de cáncer en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión a antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recidivante o refractario, linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes, cáncer epidermoide de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, LMPB, cáncer IMS-A, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células renales, carcinoma de endometrio, cáncer CMT-A, carcinoma epidermoide cutáneo y cáncer de mama triple negativo.

En una vigésimo sexta realización (Realización E26), la invención comprende un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas, en donde el cáncer es una hemoneoplasia maligna.

En una subrealización de la Realización E26, la hemoneoplasia maligna se selecciona del grupo que consiste en: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Leucemia Mieloide Crónica (LMC), linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), LDLBG con EBV, linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes, linfoma de linfocitos B grandes rico en linfocitos T/histiocitos, linfoma folicular, Linfoma de Hodgkin (LH), Linfoma de Células del Manto (LCM), Mieloma Múltiple (MM), proteína de Leucemia de Células Mieloides-1 (LCM-1), Síndrome MieloDisplásico (SMD), Linfoma No Hodgkiniano (LNH) o Linfoma Linfocítico Pequeño (LLP).

En una vigésimo séptima realización (Realización E27), la invención comprende un método para tratar el cáncer en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1

(p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas, en donde el paciente tiene un tumor con una alta carga mutacional. En subrealizaciones de la Realización E27, el tumor es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente adulto. El algunas realizaciones, el paciente es un paciente pediátrico.

En subrealizaciones de la Realización 27, una alta carga mutacional es de al menos aproximadamente 10 mutaciones por megabase de genoma examinado, al menos aproximadamente 11 mutaciones por megabase de genoma examinado, al menos aproximadamente 12 mutaciones por megabase de genoma examinado, o al menos aproximadamente 13 mutaciones por megabase de genoma examinado.

En una vigésimo octava realización (Realización E28), la invención comprende un método para tratar el cáncer esofágico en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas.

En subrealizaciones de la Realización E28, el paciente progresó con una línea previa de tratamiento convencional antes de recibir el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización adicional, el paciente progresó con una o más líneas de tratamiento convencional antes de recibir el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo. En otra realización, el paciente progresó con dos o más líneas de tratamiento convencional antes de recibir el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo. En realizaciones particulares, el tratamiento convencional incluye uno o más de: paclitaxel, docetaxel o irinotecán.

En subrealizaciones de la Realización E28, el paciente tiene adenocarcinoma avanzado o metastásico o carcinoma epidermoide del esófago.

En subrealizaciones de la Realización E28, el paciente tiene adenocarcinoma de Siewert de tipo I avanzado o metastásico de la unión esofagogástrica.

En subrealizaciones de la Realización E28, el tumor del paciente expresa PD-L1 (puntuación positiva combinada [PPC] ≥ 10).

En una vigésimo novena realización (Realización E29), la invención comprende un método para tratar el Cáncer de Vejiga No Músculo Invasivo (CVNMI) de alto riesgo en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez cada aproximadamente tres semanas. En algunas realizaciones, el paciente tiene CVNMI con carcinoma *in situ* (CIS) o CIS más

enfermedad papilar.

En una subrealización de la Realización E29, el paciente se trató previamente con tratamiento convencional antes de tratarle con el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento anterior es el tratamiento de Bacillus Calmette-Guérin (BCG). En realizaciones particulares, el paciente no respondió a la terapia con BCG. En algunas realizaciones, el paciente no era apto para la cistectomía radical o escogió no someterse a la cistectomía radical.

En una trigésima realización (Realización E30), la invención comprende un método para tratar el carcinoma cutáneo epidermoide (CCE) en un paciente humano que comprende la administración por vía subcutánea de 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, al paciente una vez cada aproximadamente tres semanas. En algunas realizaciones, el carcinoma cutáneo epidermoide no es curable con cirugía ni con radiación.

En una trigésimo primera realización (Realización E31), la invención comprende un método de tratamiento de carcinoma de endometrio en una paciente humana que comprende administrar por vía subcutánea de 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, pembrolizumab), o fragmento de unión a antígeno del mismo, a la paciente una vez cada aproximadamente tres semanas.

En algunas realizaciones, el método comprende además tratar a la paciente con lenvatinib. En algunas realizaciones, el carcinoma de endometrio es un carcinoma de endometrio avanzado que no es IMS-A ni deficiente en la reparación de emparejamientos (dREE). En algunas realizaciones, la paciente tuvo una progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa.

En algunas subrealizaciones de la realización E31, el método comprende además tratar a la paciente con lenvatinib y el carcinoma de endometrio es un carcinoma de endometrio avanzado que no es IMS-A ni deficiente en la reparación de emparejamientos (dREE). En algunas realizaciones, la paciente tuvo una progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa.

En algunas subrealizaciones de la realización E31, el carcinoma de endometrio es un carcinoma de endometrio avanzado que es IMS-A o dREE, según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, en donde la paciente ha tenido progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier entorno. En algunas realizaciones, la paciente no es candidata a la cirugía curativa o a la radiación.

En una trigésima segunda realización (Realización E32), la invención comprende un método de tratamiento de carcinoma de cuello uterino en una paciente humana que

comprende la administración por vía subcutánea de 280 mg a aproximadamente 450 mg de un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, pembrolizumab), o fragmento de unión al antígeno del mismo, a la paciente una vez cada aproximadamente tres semanas.

En subrealizaciones de la Realización E32, el método comprende además tratar a la paciente con quimioterapia, con o sin bevacizumab. En algunas realizaciones, el cáncer de cuello de útero es cáncer de cuello de útero persistente, recurrente o metastásico y el tumor de la paciente expresa PD-L1 (CPS>1).

En subrealizaciones de la Realización E32, el cáncer de cuello de útero es cáncer de cuello de útero recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia, el tumor de la paciente expresa PD-L1 (CPS>1), y la paciente no se trata con quimioterapia.

En cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente (incluidas las Realizaciones E1-E32), el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, es cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en la Sección II de la Descripción detallada de la invención "PD-1 Anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno útiles en la invención" del presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab o un fragmento de unión al antígeno del mismo, o un anticuerpo que compite de forma cruzada con pembrolizumab por la unión a PD-1 humana. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es una variante de pembrolizumab.

En cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente (incluidas las Realizaciones E1-E32), el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra por vía subcutánea al paciente una vez aproximadamente cada tres semanas. En realizaciones particulares, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra al paciente por vía subcutánea cada tres semanas, cada tres semanas ± 5 días, ± 4 días, ± 3 días, ± 2 días o ± 1 día.

En uno cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente (incluidas las Realizaciones E1-E32), la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, administrado al paciente es de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo administrada al paciente es de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la

cantidad de anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 450 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 430 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 420 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 345 mg a aproximadamente 415 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 410 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 355 mg a aproximadamente 405 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o

fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 400 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 365 mg a aproximadamente 395 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 370 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 390 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 365 mg a aproximadamente 395 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 385 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 379 mg a aproximadamente 381 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de aproximadamente 380 mg. En realizaciones adicionales, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, es de 380 mg.

En uno cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente (incluidas las Realizaciones E1-E32), la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 280 mg. En una realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 285 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 320 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 340 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 360 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 370 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 380 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 400 mg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, administrada es de 420 mg.

En uno cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente (incluidas las Realizaciones E1-E32), el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, se administra en forma de una composición que comprende el anticuerpo anti-PD-1 o

fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, el documento WO 2018/204368, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia, describe la preparación de composiciones líquidas que comprenden pembrolizumab.

En una realización, la composición comprende 130 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo. En otras realizaciones, la composición comprende 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En realizaciones adicionales, la composición comprende además L-metionina. En realizaciones particulares, la L-metionina está presente a una concentración de aproximadamente 10 mM.

En realizaciones adicionales, la composición comprende además tampón de histidina a un pH de aproximadamente 5,0 a pH 6,0. En realizaciones particulares, la histidina está presente a una concentración de aproximadamente 10 mM.

En realizaciones adicionales, la composición comprende además sacarosa. En realizaciones particulares, la sacarosa está presente a una concentración de aproximadamente 70 mg/ml. En realizaciones particulares, la sacarosa está presente a una concentración del 7 % (p/v).

Además de la invención, la composición comprende además polisorbato 80. En realizaciones particulares, el polisorbato 80 está presente a una concentración de aproximadamente 0,2 mg/ml. En realizaciones particulares, el polisorbato 80 está presente a una concentración del 0,02% (p/v).

En algunas realizaciones, la composición comprende L-metionina 10 mM, histidina 10 mM, pH 5,5, sacarosa al 7 %, polisorbato 80 al 0,02 % y 130 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En algunas realizaciones, la composición comprende L-metionina 10 mM, histidina 10 mM, pH 5,5, sacarosa al 7 %, polisorbato 80 al 0,02 % y 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-PD-1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede realizarse por cualquier vía adecuada, y puede facilitarse mediante agentes como las enzimas degradadoras de hialuronano, incluidas las hialuronidasas, incluidos los polipéptidos solubles PH20, y sus variantes. Para la administración sistémica, los agentes facilitadores pueden modificarse para aumentar las propiedades farmacológicas, como la semivida en suero, modificando los agentes, tal como, por ejemplo, con polímeros. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 7.767.429, 8.431.380, 7.871.607, la publicación internacional n.º WO 2020/022791, la publicación de patente estadounidense n.º US2006/0104968 y la patente europea 1858926, así como otras numerosas patentes y publicaciones. Un ejemplo de tales agentes es el conocido agente PEGPH20 o rHuPH20. En consecuencia, las realizaciones específicas de los métodos de la invención comprenden métodos de tratamiento de un paciente humano que comprenden la administración

subcutánea de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, y una cualquiera de una enzima degradadora de hialuronano, hialuronidasa, polipéptido PH20 soluble, o una variante de cualquiera de los anteriores. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, y un polipéptido PH20 soluble o una variante del mismo.

En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra por vía subcutánea en una o más inyecciones. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra en 2 inyecciones.

En una realización, se administran por vía subcutánea 380 mg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en forma de una composición que comprende 130 mg/ml en una inyección. En una realización, se administran por vía subcutánea 380 mg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en dos inyecciones.

En una realización, se administran por vía subcutánea 380 mg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en forma de una composición que comprende 165 mg/ml en una inyección. En una realización, se administran por vía subcutánea 380 mg del anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en forma de una composición que comprende 165 mg/ml en dos inyecciones. En realizaciones adicionales, se administran por vía subcutánea 190 mg del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo en cada una de las dos inyecciones. En una realización adicional, se administran por vía subcutánea 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.

En cualquiera de los métodos descritos anteriores en el presente documento, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es pembrolizumab. En cualquiera de los métodos descritos anteriores en el presente documento, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es una variante de pembrolizumab.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, incluyendo la Realización E1-E32, y subrealizaciones de las mismas, el método puede comprender además la administración de uno o más "agentes terapéuticos adicionales" (como se usan en el presente documento, "agente terapéutico adicional" se refiere a un agente adicional relacionado con el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo). El agente terapéutico adicional puede ser, p. ej., un agente quimioterápico, un agente bioterapéutico (incluidos, pero sin limitación, anticuerpos contra CTLA4, VEGF, EGFR, Her2/neu, receptores de VEGF, otros receptores de factores de crecimiento, CD20, CD40, CD-40L, OX-40, 4-1BB e ICOS), un agente inmunogénico (por ejemplo, células cancerosas atenuadas, antígenos tumorales, células presentadoras de antígeno, tales como células dendríticas pulsadas con antígeno o ácidos

nucleicos derivados de tumores, citocinas inmunoestimulantes (por ejemplo, IL-2, IFNα2, GM-CSF) y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes tales como, pero sin limitación, GM-CSF).

Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones de los métodos de la invención, el método comprende además administrar un agente terapéutico adicional. En realizaciones particulares, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-CTLA4 o fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-LAG3 o fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-GITR o fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-ILT3, o fragmento de unión al antígeno del mismo, o un anticuerpo anti-ILT4, o fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización, el agente terapéutico adicional es un vector vírico de la enfermedad de Newcastle que expresa IL-12. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es dinaciclib. En otra realización, el agente terapéutico adicional es navarixina. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es vicriviroc.

En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un virus oncolítico. En una realización, el agente terapéutico adicional es Coxsackievirus o CVA21. En una realización, el agente terapéutico adicional es CAVATAK™.

En aún otra realización más, el agente terapéutico adicional es un agonista de STING. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un antagonista de IL-27. En una realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PARP. En una realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor multicinasa. En una realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de MEK. En una realización, el agente terapéutico adicional es un agonista 4-1BB.

Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular, criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos enediina (por ejemplo, caliqueamicina,

especialmente caliqueamicina gamma1I y caliqueamicina phiI1, véase, p. ej., Agnew, *Chem. Intl. Ed. Engl.*, 33:183-186 (1994); dinemicina, incluida dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos del antibiótico enediina de la cromoproteína relacionada), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina (incluyendo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolin-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, cinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antisuprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidamina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., paclitaxel y doxetaxel; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorrelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. También se incluyen agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (Fareston); inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las

glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol, exemestano, formestano, fadrozol, vorozol, letrozol y anastrozol; y antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprorelina y goserelina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones que comprenden una etapa de administrar un agente terapéutico adicional (es decir, además del anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., pembrolizumab) o fragmento de unión al antígeno del mismo), el agente terapéutico adicional en la politerapia se puede administrar usando la misma pauta posológica (dosis, frecuencia y duración del tratamiento) que normalmente se emplea cuando el agente se usa como monoterapia para tratar el mismo cáncer. En otras realizaciones, el paciente recibe una cantidad total inferior del agente terapéutico adicional en la politerapia que cuando ese agente se usa como monoterapia, p. ej., dosis menores, dosis menos frecuentes y/o duración del tratamiento más corta.

El agente terapéutico adicional en una politerapia se puede administrar por vía oral, intratumoral o parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal, tópica y transdérmica. Por ejemplo, el tratamiento de combinación puede comprender un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo, y un anticuerpo anti-CTLA o fragmento de unión al antígeno del mismo, pudiéndose administrar ambos por vía intravenosa o subcutánea, así como un agente quimioterápico, que puede administrarse por vía oral.

La politerapia de la invención se puede utilizar antes o después de la cirugía para extirpar un tumor y se puede utilizar antes de, durante o después de la radioterapia. También se puede utilizar una politerapia de la invención cuando el tumor de un paciente no es resecable.

En algunas realizaciones, se administra una politerapia de la invención a un paciente que no ha sido tratado previamente con un agente bioterápico o quimioterápico, es decir, sin tratamiento previo. En otras realizaciones, la politerapia se administra a un paciente que no logró una respuesta sostenida después de un tratamiento previo con un agente bioterápico o quimioterápico, es decir, con tratamiento previo.

Una politerapia de la invención se puede utilizar para tratar un tumor que es lo suficientemente grande como para ser encontrado por palpación o por técnicas de formación de imágenes bien conocidas en la técnica, tales como RM, ecografía o tomografía computarizada. En algunas realizaciones, se utiliza una politerapia de la invención para tratar un tumor en etapa avanzada que tiene dimensiones de al menos aproximadamente 200 $mm^{3,}$ 300 mm^3, 400 mm^3, 500 mm^3, 750 mm^3, o hasta 1000 mm^3.

En algunas realizaciones, se administra una politerapia de la invención a un paciente humano que tiene un cáncer que expresa PD-L1. En algunas realizaciones, la expresión de PD-L1 se detecta utilizando un anticuerpo anti-PD-L1 humano de diagnóstico, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en un ensayo IHQ de un corte de tejido FFIP o congelado de una muestra de tumor extraída del paciente. El médico de un paciente puede solicitar una prueba

de diagnóstico para determinar la expresión de PD-L1 en una muestra de tejido tumoral extraída del paciente antes de iniciar el tratamiento con el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo, pero se prevé que el médico pueda ordenar la primera o las siguientes pruebas de diagnóstico en cualquier momento después del inicio del tratamiento, tal como, por ejemplo, después de completar un ciclo de tratamiento.

IV. Kits

La invención también se refiere a 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, y (b) instrucciones para usar el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo en cualquiera de los métodos para tratar el cáncer descritos en el presente documento.

Los kits de la invención pueden proporcionar el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en un recipiente e incluir un prospecto. El envase contiene al menos de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg de una composición que comprende un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, y el prospecto o la etiqueta, que comprende instrucciones para tratar a un paciente con cáncer utilizando la composición. El recipiente puede comprender cualquier forma y/o material (p. ej., plástico o vidrio). Por ejemplo, el recipiente puede ser un vial, una jeringa o un bote. El kit puede comprender además otros materiales que pueden ser útiles para administrar los medicamentos, tal como agujas y jeringas. En algunas realizaciones del kit, las instrucciones establecen que el medicamento está destinado a su uso en el tratamiento de un paciente como se describe en cualquiera de las Realizaciones E1-E32 anteriores de la Sección III titulada "Métodos y usos de la invención".

En una realización, la composición comprende 130 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo. En otras realizaciones, la composición comprende 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En realizaciones adicionales, la composición comprende además L-metionina. En realizaciones particulares, la L-metionina está presente a una concentración de aproximadamente 10 mM.

En realizaciones adicionales, la composición comprende además tampón de histidina a un pH de aproximadamente 5,0 a pH 6,0. En realizaciones particulares, la histidina está presente a una concentración de aproximadamente 10 mM.

En realizaciones adicionales, la composición comprende además sacarosa. En realizaciones particulares, la sacarosa está presente a una concentración de aproximadamente 70 mg/ml. En realizaciones particulares, la sacarosa está presente a una concentración del 7 % (p/v).

Además de la invención, la composición comprende además polisorbato 80. En

realizaciones particulares, el polisorbato 80 está presente a una concentración de aproximadamente 0,2 mg/ml. En realizaciones particulares, el polisorbato 80 está presente a una concentración del 0,02% (p/v).

En algunas realizaciones, la composición comprende L-metionina 10 mM, histidina 10 mM, pH 5,5, sacarosa al 7 %, polisorbato 80 al 0,02 % y 130 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En algunas realizaciones, la composición comprende L-metionina 10 mM, histidina 10 mM, pH 5,5, sacarosa al 7 %, polisorbato 80 al 0,02 % y 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En una realización, la composición está contenida en un vial. En otra realización, la composición está contenida en una o más jeringas precargadas. En una realización, la composición está contenida en dos jeringas precargadas. En una realización, cada jeringa precargada contiene 190 mg de la composición que comprende el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo. En una realización, cada jeringa precargada contiene 1,15 ml de una composición que comprende 165 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En cualquiera de los kits de la invención, el anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno, puede ser cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en la Sección II de la Descripción detallada de la invención "Anticuerpos PD-1 y fragmentos de unión al antígeno útiles en la invención". En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es pembrolizumab. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es una variante de pembrolizumab.

Estos y otros aspectos de la invención, incluyendo las realizaciones específicas ilustrativas que se enumeran a continuación, serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en el presente documento.

MÉTODOS GENERALES

Los métodos convencionales en biología molecular se describen en Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 y 1989 2.ª edición, 2001 3.ª edición) "Molecular Cloning, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York; Sambrook y Russell (2001) "Molecular Cloning", *3.ª ed.,* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York; Wu (1993) "Recombinant DNA", Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA). Los métodos convencionales también aparecen en Ausbel, *et al*. (2001) "Current Protocols in Molecular Biology", *Vol.1-4*, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, NY, que describe la clonación en células bacterianas y la mutagénesis de ADN (vol. 1), la clonación en células de mamífero y levadura (vol. 2), glucoconjugados y expresión de proteínas (vol. 3) y bioinformática (vol. 4).

Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia con el fin de describir y desvelar metodologías y materiales que podrían usarse en relación con la invención.

Habiéndose descrito en el presente documento diferentes realizaciones de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, debe entenderse que la invención no se limita a esas realizaciones precisas y que un experto en la materia puede efectuar diversos cambios y modificaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1:

Desarrollo de modelo FC poblacional

El pembrolizumab está actualmente aprobado para su uso en múltiples indicaciones de cáncer a una dosis de 200 mg o 2 mg/kg c3sem o 400 mg c6sem administrado como una infusión i.v. Una formulación subcutánea alternativa proporcionaría comodidad y flexibilidad a pacientes y prescriptores. Se realizó un estudio clínico aleatorizado de Fase I diseñado para estimar la biodisponibilidad relativa de dos concentraciones diferentes de formulaciones s.c. de pembrolizumab. En este estudio se calculó la biodisponibilidad relativa de dos formulaciones subcutáneas diferentes de pembrolizumab (concentración de 165 mg/ml y de 130 mg/ml) utilizando la dosis subcutánea (285 mg, administrada en dos concentraciones/volúmenes diferentes (como se muestra en la Tabla 4) de pembrolizumab en comparación con la dosis i.v. de pembrolizumab (200 mg)).Se distribuyeron al azar pacientes con melanoma avanzado durante los primeros 3 ciclos de tratamiento para recibir (en un diseño cruzado) una dosis de cada uno de: una infusión i.v. de 200 mg de pembrolizumab y dos inyecciones s.c. de 285 mg de pembrolizumab (usando una de cada una de las dos formulaciones s.c. probadas, véase la Tabla 4 a continuación). Las simulaciones basadas en modelos FC que utilizan la biodisponibilidad estimada y la variabilidad entre sujetos de este estudio indican que una dosis subcutánea de pembrolizumab de 380 mg c3sem debería conducir a una exposición comparable a la dosis aprobada de 200 mg c3sem de pembrolizumab i.v.

Diseño del estudio

Los pacientes aptos tenían ≥ 18 años, tenían un melanoma irresecable en Fase III o IV no susceptible de tratamiento local, enfermedad medible según RECIST v1.1, un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este de 0 o 1, y no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada (a excepción del inhibidor de BRAF/MEK para la enfermedad mutante $BRAF^{V600}$ y la terapia adyuvante o neoadyuvante anterior recibida ≥ 4 semanas desde la distribución al azar).

Los pacientes de la cohorte A se asignaron al azar en un diseño cruzado a uno de los seis grupos de tratamiento para recibir una inyección s.c. de 1,7 ml de una formulación de

pembrolizumab a 165 mg/ml (dosis de 285 mg), una inyección s.c. de 2,2 ml de una formulación de pembrolizumab a 130 mg/ml (dosis de 285 mg) y una infusión i.v. de pembrolizumab de 200 mg durante los primeros 3 ciclos de tratamiento, seguida de 200 mg de pembrolizumab i.v. durante ≤ 35 ciclos de tratamiento. Los pacientes de la cohorte A que recibieron una de las formulaciones enumeradas en la Tabla 4 reciben pembrolizumab 285 mg subcutáneo C3sem a diferentes concentraciones: 130 mg/ml y 165 mg/ml.

Tabla 4. Formulaciones	
pembrolizumab a 130 mg/ml sacarosa al 7 % p/v polisorbato 80 al 0,02% (p/v) tampón de histidina 10 mM L-metionina 10 mM	pembrolizumab a 165 mg/ml sacarosa al 7 % p/v polisorbato 80 al 0,02% (p/v) tampón de histidina 10 mM L-metionina 10 mM

Los datos de concentración sérica de 32 sujetos recopilados a través de los ciclos 1 (es decir, semanas 0-3), 2 (es decir, semanas 4-6) y 3 (es decir, semanas 7-9) de un ensayo clínico de Fase I se utilizaron para caracterizar la FC del pembrolizumab s.c., junto con extensos datos históricos de FC del pembrolizumab i.v. utilizando análisis de farmacocinética poblacional. Se aplicó un modelo no lineal de efectos mixtos con métodos bayesianos a los datos de la Fase 1 con antecedentes del modelo FC de referencia del pembrolizumab previamente establecido. El modelo FC de pembrolizumab de referencia se basó en los datos FC del pembrolizumab recopilados de 2993 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg c2sem, de 2 a 10 mg/kg c3sem o de 200 mg c3sem en estudios clínicos de Fase I o Fase III. Se estimaron los parámetros FC de la fase de absorción para la administración s.c. a partir de los datos de la Fase I, y también se evaluaron las diferencias entre las dos concentraciones de la formulación s.c. Los parámetros de distribución y eliminación (Aclaramiento (CL), volumen central de distribución (Vc), aclaramiento intercompartimental (Q) y volumen de distribución periférico (Vp)) se estimaron utilizando los datos de la Fase 1 y los antecedentes poco informativos del modelo i.v. de referencia, ya que se espera que estas fases sean similares para las administraciones i.v. y s.c. Dado el pequeño tamaño de la muestra y la corta duración de las administraciones s.c. en el estudio, es decir, dos ciclos de tratamiento, los parámetros que describen la dependencia en el tiempo y los efectos de las características basales del paciente en la FC del pembrolizumab se fijaron a partir del modelo FC i.v. de referencia previamente establecido.

El nuevo modelo FC poblacional pudo describir simultáneamente la farmacocinética del pembrolizumab tras las administraciones i.v. o s.c. Las estimaciones finales de los parámetros del modelo FC poblacional i.v. y s.c. combinado se muestran en la Tabla 5. La fase de absorción para la administración s.c. se caracterizó por una tasa de absorción (ka) y

parámetros de biodisponibilidad (F) de primer orden. Las fases de distribución y eliminación se describieron mediante un modelo de dos compartimentos con aclaramiento dependiente del tiempo y un efecto fijo del peso corporal como se estableció históricamente en el modelo FC del pembrolizumab de referencia. La inclusión de un efecto de covariable para la concentración de la formulación s.c. o el uso de distintos modelos de absorción para cada formulación s.c. no fueron estadísticamente significativos, lo que indica que no hay diferencia significativa en la biodisponibilidad ni en la tasa de absorción entre las dos formulaciones s.c. La evaluación de la bondad de ajuste demostró la ausencia de sesgo estructural en función de la concentración del fármaco o del tiempo. Por tanto, el análisis mostró que las dos concentraciones de la formulación s.c. de pembrolizumab se comportaron de manera similar en su FC, con una biodisponibilidad estimada del 66 % (IC del 95 %: del 58 % al 74 %). El tiempo medio para alcanzar la concentración sérica máxima con pembrolizumab s.c. se estimó en 5,5 días (intervalo, 3 a 14 días; **FIGURA 2**). Asimismo, no se observaron Anticuerpos Anti-Fármaco (AAF) en el estudio de Fase I.

TABLA 5			
Parámetro	**Valor**	**% de ETR**	**% de CV**
Parámetros estimados utilizando los datos de KEYNOTE -555			
Ka(/día)	0,191	13,1	72,2
F (biodisponibilidad)	0,66	6,08	28,2
CL (l/día)	0,25	6,28	27,5
Vc (l)	3,39	5,68	24,3
Q (l/día)	0,631	14,2	27,5
Vp (l)	2,42	1,03	24,3
Error residual	0,161	2,89	
Parámetros fijos del modelo de referencia i.v.			
Efecto máximo del tiempo en el CL	-0,218	-	79,5
TI_{50} (día)	65,5	-	
Hill	2,99	-	
α para CL y Q (factor de escala alométrica)	0,534	-	
α para Vc y Vp (factor de escala alométrica)	0,514	-	
Efecto de la albúmina sobre el CL	-0,849	-	
Efecto de la FGe en el CL	0,123	-	
Efecto del sexo en el CL	-0,162	-	
Efecto del ECOG basal en el CL	-0,0697	-	
Efecto del tamaño tumoral basal en el CL	0,0933	-	
Efecto de la bilirrubina en el CL	-0,0488	-	
Efecto de la albúmina sobre el Vc	-0,233	-	
Efecto del sexo sobre el Vc	-0,131	-	

Efecto del tipo de tumor (CPNM frente a otros) sobre el Vc	-0,059	-	
CV, Coeficiente de Variación de las distribuciones de parámetros entre sujetos; **FGe**, Filtración Glomerular estimada; **CPNM**, Cáncer de Pulmón no Microcítico; **ETR**, Error Típico Relativo; **TI_{50}**, tiempo en el que se ha alcanzado el 50 % del efecto máximo sobre el aclaramiento. [a]Las estimaciones de los parámetros medios de la población presentadas representan un paciente típico con características basales medias.			

Los resultados del estudio de Fase 1 mostraron que el pembrolizumab s.c. fue bien tolerado durante los primeros 3 ciclos de tratamiento; los trastornos cutáneos y subcutáneos fueron en su mayoría de leves a moderados (datos no mostrados). 3 pacientes informaron eritema cuando recibieron 130 mg/ml de pembrolizumab s.c., y 2 pacientes, cuando recibieron 165 mg/ml de pembrolizumab s.c.

Las dos concentraciones de pembrolizumab de la formulación s.c. probadas (130 mg/ml y 165 mg/ml) tuvieron una FC de absorción similar. La administración s.c. de pembrolizumab fue bien tolerada sin AAF ni reacciones significativas en el lugar de la inyección. Se estima que la biodisponibilidad del pembrolizumab subcutáneo es del 66 % (IC del 95 %, del 58 % al 74 %).

EJEMPLO 2

Un cronograma posológico de tres semanas (c3sem) para el pembrolizumab en múltiples tipos de tumores basado en una evaluación mediante modelado y simulación

El pembrolizumab, un inhibidor del punto de control anti-PD-1 actualmente aprobado para usar en múltiples indicaciones de cáncer, ha demostrado ser seguro y eficaz cuando se administra a una dosis de 200 mg o 2 mg/kg c3sem. La caracterización consistente de la farmacocinética (FC) del pembrolizumab y las relaciones de exposición (concentración)-respuesta (E-R) tanto para la eficacia como para la seguridad permiten el uso de enfoques basados en modelos para respaldar vías de administración alternativas para el pembrolizumab.

La pauta posológica seleccionada de pembrolizumab s.c. es de 380 mg c3sem. Las simulaciones basadas en el modelo FC indican que la dosis de 380 mg c3sem debería conducir a una exposición comparable a la dosis aprobada de 200 mg c3sem de pembrolizumab administrada por vía i.v. En principio, exposiciones FC similares conducen a una eficacia y seguridad similares del pembrolizumab, dado que ya están bien establecidas las relaciones de exposición-respuesta tanto para la eficacia como para la seguridad para el pembrolizumab.

Normalmente, la bioequivalencia entre una nueva formulación/vía de administración propuesta en comparación con una formulación/vía previamente aprobada del mismo fármaco se determina estableciendo que la exposición FC no se desvíe más del 20 % de la fórmula/vía de referencia/aprobada, lo que no se espera que tenga ningún impacto clínicamente

significativo sobre la eficacia o la seguridad. Para el extremo inferior de las exposiciones, es adecuado establecer la no inferioridad, utilizando un margen generalmente aceptado de un límite inferior del IC del 90 % alrededor del CMG > 0,8. Esto determinaría que la eficacia de una dosis de pembrolizumab administrada por vía subcutánea ("pembrolizumab s.c.") no es peor que la eficacia de la dosis de pembrolizumab (200 mg c3sem) administrada por vía i.v. ("pembrolizumab i.v.").

En el caso de comparar el pembrolizumab s.c. con el pembrolizumab i.v., es importante tener en cuenta las diferencias clave que existen intrínsecamente en los perfiles FC entre las administraciones s.c. e i.v. Normalmente, para dosis comparables (ajustadas para la biodisponibilidad), las concentraciones con la administración s.c. se van acumulando gradualmente durante ~6 días, y las concentraciones máximas ($C_{máx}$) tras una administración s.c. de pembrolizumab son mucho más bajas que la $C_{máx}$ alcanzada al final de una infusión i.v. Específicamente, con la dosis de 380 mg s.c. c3sem, se espera que la $C_{máx}$ sea mucho más reducida (~60 % menor en el Ciclo 1 y ~34 % menor en el estado estacionario) que la $C_{máx}$ alcanzada con 200 mg i.v. c3sem. Por tanto, con la dosis s.c. seleccionada, no se espera un aumento en la $C_{máx}$ durante el tratamiento en relación con la dosis aprobada de 200 mg c3sem. Además, todas las exposiciones FC de 380 mg s.c. c3sem de pembrolizumab ciertamente permanecerán muy por debajo de la dosis/exposiciones 5 veces superior a 10 mg/kg i.v. c2sem, que es la dosis más alta clínicamente evaluada con seguridad establecida. Por lo tanto, es poco probable que el perfil de seguridad tras la administración s.c. de 380 mg s.c. c3sem de pembrolizumab difiera del perfil de seguridad previamente establecido para la dosis identificada de 200 mg i.v. c3sem de pembrolizumab y, por lo tanto, no se siguió evaluando la valoración cuantitativa del límite superior de las exposiciones.

Se realizaron simulaciones basadas en modelos FC para seleccionar la dosis s.c., teniendo por objeto la coherencia del perfil de exposición FC s.c. con el de la dosis aprobada de 200 mg c3sem y los perfiles generales de exposición basados en la experiencia clínica con pembrolizumab i.v. Las simulaciones se realizaron en el conjunto de datos FC del pembrolizumab de referencia, que incluía 2993 sujetos con melanoma o cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) del conjunto de datos agrupados de los ensayos de Fase I y Fase III.

Se simularon concentraciones séricas de pembrolizumab para dosis que variaban entre 260 mg y 420 mg s.c. c3sem de pembrolizumab y 200 mg i.v. c3sem de pembrolizumab desde el ciclo 1 hasta el ciclo 6 (18 semanas, alcanzando el estado estacionario) usando el modelo FC s.c. e i.v. combinado (descrito en la Tabla 5), incluidas las estimaciones de los parámetros FC medios de la población, así como la incertidumbre sobre estas estimaciones. La variabilidad entre sujetos no se tuvo en cuenta en estas simulaciones iniciales. Para cada sujeto

del conjunto de datos, se determinaron la concentración mínima simulada al final del intervalo de dosificación ($C_{mín}$) y la exposición del área bajo la curva (ABC) durante el ciclo 1 (primera dosis) y el ciclo 6 (que representa el estado estacionario). Los parámetros FC $C_{mín}$ y $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ indican exposición FC, y se consideran impulsores de la eficacia de pembrolizumab. El ciclo 1 representa las exposiciones FC logradas tras administrar la primera dosis. El ciclo 6 representa las exposiciones FC logradas en estado estacionario, que son las exposiciones que luego se mantendrán a lo largo del tratamiento. Se calculó la Media Geométrica (MG) de la $C_{mín}$ y $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ para cada dosis s.c. y la dosis i.v. de 200 mg de pembrolizumab. A continuación, se calculó el cociente de medias geométricas (CMG) para ambos parámetros FC de pembrolizumab s.c. frente a i.v. (como el cociente de las MG de cada grupo de formulación) y el intervalo de confianza (IC) del 90 % del CMG, para los ciclos de tratamiento 1 y 6.

En una etapa posterior, para garantizar una selección consistente de las dosis s.c., se realizaron simulaciones estocásticas, incluida la variabilidad entre sujetos y residual. Se realizaron 100 simulaciones repetidas en el conjunto de datos FC de referencia (N = 2993 sujetos) para el pembrolizumab. Se determinaron los parámetros FC $C_{mín}$, $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ y $C_{máx}$ para cada sujeto en cada conjunto de datos simulado repetido, tanto durante el Ciclo 1 (primera dosis) como en el estado estacionario. Para cada repetición, se determinó la mg de estos parámetros FC a cada dosis s.c. y la dosis i.v. de 200 mg. Se calculó el CMG para la $C_{mín}$ simulada de s.c. frente a i.v. en los ciclos 1 y 6. Se determinó la mediana del CMG de 100 repeticiones, para cada una de las dosis s.c. simuladas. De manera similar, también se determinó la diferencia en la MG de $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ y $C_{máx}$ simuladas (como porcentaje relativo a i.v.) para todas las dosis s.c. simuladas en los Ciclos 1 y 6.

Por último, se realizó un conjunto adicional de simulaciones, incluida la evaluación del CMG de los parámetros FC s.c.:i.v. a través de la duración del tratamiento en un entorno de ensayo clínico, para confirmar la idoneidad de la dosis s.c. seleccionada. El objetivo de estas simulaciones de ensayos clínicos era evaluar la no inferioridad de la $C_{mín}$ de la dosis s.c. seleccionada frente a pembrolizumab i.v. El escenario de simulación incluyó 2000 ensayos repetidos con un tamaño de muestra de 228 sujetos por ensayo (muestreados al azar con reemplazo del conjunto de datos FC de referencia de 2993 sujetos) con distribución al azar 2:1 para s.c.:i.v. (es decir, el tamaño de muestra y la proporción de distribución al azar elegidos en el cálculo de potencia formal para la no inferioridad de $C_{mín}$ en un estudio de Fase III). Para cada ensayo simulado, se determinó el parámetro FC $C_{mín}$ para todos los sujetos, para cada ciclo de tratamiento desde el Ciclo 1 (primera dosis) hasta el Ciclo 6 (estado estacionario), y luego se calcularon el CMG de la $C_{mín}$ simulada de s.c. frente a i.v. y el IC del 90 % asociado, como se ha descrito anteriormente. A continuación, se resumieron los límites del IC del 90 % y el CMG

s.c.:i.v. para cada ciclo utilizando los valores medianos de los 2000 ensayos simulados.

Las simulaciones mostraron que todas las dosis de 280 mg a 420 mg de pembrolizumab tenían una proporción media de $C_{mín}$ s.c.:i.v. poblacional superior a 1. Véanse las Figuras **3A** y **3B**. La **Figura 3A** resume el nivel medio poblacional de $C_{mín}$ a través de las dosis s.c. simuladas en el Ciclo 1. La **Figura 3B** resume el nivel medio poblacional de $C_{mín}$ en estado estacionario.

Se espera que se mantenga la eficacia con pembrolizumab s.c. a la dosis de 380 mg c3sem según lo siguiente:

- Se espera que la $C_{mín}$ a la dosis s.c. de 380 mg c3sem sea ~30 % superior a la de 200 mg i.v. c3sem, a lo largo del tratamiento. Además, las distribuciones de $C_{mín}$ se superponen en gran medida entre s.c. y i.v. tanto en el Ciclo 1 como en el estado estacionario. Véanse las Figuras **4A** y **4B**.
- La dosis s.c. de 380 mg c3sem condujo a una exposición global comparable de $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ para las administraciones s.c. e i.v. en el Ciclo 1 y en el estado estacionario.

Se espera que la seguridad se mantenga con pembrolizumab s.c. a la dosis de 380 mg según lo siguiente:

- Se espera que la $C_{máx}$ sea mucho más reducida (~60 % inferior en el Ciclo 1 y ~34 % inferior en estado estacionario) que la $C_{máx}$ alcanzada con 200 mg i.v. c3sem. Por tanto, no se espera un aumento de la $C_{máx}$ durante el tratamiento en relación con la dosis aprobada de 200 mg i.v. c3sem.
- Todas las exposiciones s.c. ($C_{máx}$, C_{media}, $C_{mín}$) durante el intervalo de dosificación de 3 semanas y durante el tratamiento generalmente permanecerán por debajo de la $C_{máx}$ y las concentraciones iniciales de 200 mg i.v. c3sem, y muy por debajo de la dosis/exposición más alta con experiencia clínica y seguridad establecida (es decir, 10 mg/kg c2sem).

Las **Figuras 4A y 4B** resumen los resultados de la simulación de la población, incluida la variabilidad de $C_{mín}$ para una dosis de 380 mg s.c. c3sem y i.v. 200 mg de pembrolizumab. Las simulaciones mostraron que la dosis s.c. de 380 mg conduce a un intervalo de Cmín en diferentes pacientes que generalmente se superpone con la dosis i.v. de 200 mg. Las **Figuras 4A y 4B** muestran la distribución (mediana, percentiles 5, 25, 75 y 95) de la $C_{mín}$ en el Ciclo 1 y en estado estacionario respectivamente, usando simulaciones basadas en modelos FC a una dosis de 380 mg s.c. y 200 mg i.v. de pembrolizumab. Se muestra la $C_{mín}$ simulada en 2993 sujetos de 100 conjuntos de datos simulados repetidos. La **Figura 5** resume los resultados de la simulación del ensayo clínico para la $C_{mín}$ para una dosis de 380 mg c3sem s.c. y 200 mg i.v. de

pembrolizumab. Las simulaciones mostraron que, a una dosis de 380 mg c3sem de pembrolizumab s.c., el CMG y el límite inferior del IC del 90 % del CMG de las concentraciones mínimas s.c./i.v. son >1 en todos los ciclos del 1 al 6. La **Figura 5** muestra el CMG y el IC del 90 % de $C_{mín}$ s.c./i.v. de los ciclos 1 a 6 (estado estacionario) usando simulaciones basadas en modelos FC a una dosis de 380 mg s.c. y 200 mg i.v. de pembrolizumab. Se determinó el límite inferior y superior del IC del 90 % del CMG para cada ensayo y se muestra el percentil 50 de estas métricas en 2000 ensayos simulados repetidos. La **Figura 6** resume los resultados de la simulación del ensayo clínico para la $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ para una dosis de 380 mg c3sem s.c. y 200 mg i.v. de pembrolizumab. Las simulaciones mostraron que la dosis s.c. de 380 mg c3sem condujo a un CMG de exposición de ABC s.c./i.v. > 0,95 y al límite inferior del IC del 90 % del CMG de la exposición de ABC s.c./i.v. > 0,8 en todos los ciclos del 1 al 6. La **Figura 6** muestra el CMG y el IC del 90 % de $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ s.c./i.v. de los ciclos 1 a 6 (estado estacionario) usando simulaciones basadas en modelos FC a una dosis de 380 mg s.c. y 200 mg i.v. de pembrolizumab. Se determinó el límite inferior y superior del IC del 90 % del CMG para cada ensayo y se muestra el percentil 50 de estas métricas en 2000 ensayos simulados repetidos.

Globalmente, las simulaciones basadas en modelos respaldadas por las Figuras **3A**, **3B, 4A, 4B, 5 y 6** indican que una dosis de 380 mg c3sem de pembrolizumab administrada s.c. debería dar lugar a un perfil de exposición FC óptimo que fuera coherente con el de la dosis aprobada de 200 mg c3sem de pembrolizumab i.v., manteniendo así la eficacia, permaneciendo también dentro del margen de seguridad clínica.

EJEMPLO 3:

Un estudio aleatorizado, de fase 3 y abierto para investigar la farmacocinética y la seguridad del pembrolizumab subcutáneo frente al pembrolizumab intravenoso, administrado con biquimioterapia antineoplásica de platino, en el tratamiento de primera línea de participantes con cáncer de pulmón no microcítico epidermoide o no epidermoide metastásico

Este estudio clínico evaluará el pembrolizumab s.c. como terapia de primera línea en el tratamiento del CPNM epidermoide y no epidermoide metastásico mediante la evaluación de la FC, seguridad y eficacia del pembrolizumab cuando se administra como una inyección s.c. c3sem junto con quimioterapia convencional.

Actualmente, el pembrolizumab está indicado para el tratamiento de varios tipos de tumores, incluido el CPNM tanto epidermoide como no epidermoide, como monoterapia y junto con quimioterapia. Actualmente, los pacientes adultos deben recibir tratamiento con pembrolizumab a una dosis i.v. de 200 mg cada 3 semanas (c3sem) o 400 mg cada 6 semanas (c6

sem). Sin embargo, hay una gran demanda de formulaciones s.c., prefiriendo más del 80 % de los pacientes la administración s.c. a la i.v. Se ha desarrollado una formulación s.c. de pembrolizumab para usar como alternativa a la formulación i.v. de pembrolizumab. En este estudio, la dosificación de una formulación s.c. de pembrolizumab se logrará utilizando una alta concentración de pembrolizumab (165 mg/ml) en 2 jeringas precargadas convencionales para una dosis total de 380 mg, conteniendo cada jeringa un volumen de 1,15 ml con 190 mg de pembrolizumab. Los beneficios de la administración s.c. incluyen ahorro de tiempo para pacientes y proveedores, comodidad, costes de administración reducidos, facilidad de administración y reducción de la carga de recursos de atención sanitaria. Además, una opción de dosificación s.c. reducirá el tiempo de sesión por paciente, haciendo así factible que los centros de infusión traten a más pacientes.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de fase 3, aleatorizado, con control activo, de grupos paralelos, multisitio, abierto de pembrolizumab s.c. administrado con biquimioterapia antineoplásica de platino (Grupo A) frente a pembrolizumab i.v. administrado con biquimioterapia antineoplásica de platino (Grupo B) en 450 participantes con CPNM epidermoide o no epidermoide metastásico. Los participantes deben tener un CPNM en Fase IV no tratado, recién diagnosticado, un estado funcional del ECOG de 0 a 1, y sin neumonitis actual ni enfermedad pulmonar intersticial en el momento de la inclusión. Después de firmar el consentimiento informado, los participantes candidatos serán cribados con respecto todos los criterios de selección. Los participantes aptos serán asignados al azar al grupo de intervención del estudio en una proporción de 2:1 (Grupo A con respecto al Grupo B). En la **Figura 7**, se puede encontrar un esquema del diseño del estudio. Los grupos del estudio son los siguientes:

- **Grupo A**: los participantes recibirán hasta 35 ciclos de 380 mg de pembrolizumab s.c. c3sem administrados con biquimioterapia antineoplásica de platino
- **Grupo B**: los participantes recibirán hasta 35 ciclos de 200 mg de pembrolizumab i.v. c3sem administrados con biquimioterapia antineoplásica de platino
- **Biquimioterapia antineoplásica de platino:**
  - Los participantes con CPNM epidermoide recibirán 4 ciclos de carboplatino junto con un taxano (paclitaxel/nab-paclitaxel).
  - Los participantes con CPNM no epidermoide recibirán 4 ciclos de pemetrexed con un platino (cisplatino/carboplatino) seguido de mantenimiento con pemetrexed hasta la progresión, un AA intolerable o la interrupción por decisión del participante o del médico.

Los grupos de intervención y la duración son los siguientes:

Grupo	**Producto**	**Concentración de la dosis**	**Frecuencia de dosis**	**Vía de administración**	**Período de tratamiento**
Brazo A	Pembrolizumab s.c.	380 mg	c3sem	s.c.	hasta 35 ciclos
Brazo B	Pembrolizumab i.v.	200 mg	c3sem	i.v.	hasta 35 ciclos
Grupos A y B (histología epidermoide)	Paclitaxel	200 mg/m^2	c3sem	i.v.	4 ciclos
Grupos A y B (histología epidermoide)	Nab-paclitaxel	100 mg/m^2	Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 3 semanas	i.v.	4 ciclos
Grupos A y B (histología epidermoide y no epidermoide)	Carboplatino	Epidermoide: ABC 6 mg/ml/min No epidermoide: ABC 5 mg/ml/min	c3sem	i.v.	4 ciclos
Grupos A y B (histología no epidermoide)	Cisplatino	75 mg/m^2	c3sem	i.v.	4 ciclos
Grupos A y B (histología no epidermoide)	Pemetrexed	500 mg/m^2	c3sem	i.v.	Hasta la progresión, AA intolerable, decisión del participante o del médico.

Criterios de inclusión

Los participantes solo son aptos para su inclusión en el estudio si se aplican la totalidad de los siguientes criterios:

- El participante tiene un diagnóstico patológico (histológico o citológico) confirmado de CPNM epidermoide o no epidermoide.
- El participante tiene CPNM epidermoide o no epidermoide en Fase IV (T cualquiera, N cualquiera, M1a, M1b o M1c - Comisión Conjunta estadounidense sobre el Cáncer 8.ª Edición).
- El participante tiene confirmación de que el tratamiento dirigido a EGFR, ALK o ROS1 no está indicado (documentación de ausencia de mutaciones EGFR activadoras de tumores Y ausencia de reordenamientos de genes ALK y ROS1, O presencia de una mutación KRAS) en CPNM no epidermoide, así como en CPNM mixto no epidermoide/epidermoide. Los participantes con CPNM puramente epidermoide no requieren pruebas.
- El participante no ha recibido tratamiento sistémico previo para su CPNM metastásico. Los participantes que recibieron terapia adyuvante o neoadyuvante son aptos si la terapia adyuvante/neoadyuvante se completó al menos 12 meses antes del desarrollo de la enfermedad metastásica.
- El participante tiene al menos 18 años
- El participante tiene un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (EF del ECOG) de 0 o 1 (según lo evaluado en los 7 días previos a la distribución al azar)
- El participante proporciona un documento de consentimiento informado para el estudio
- El participante tiene una enfermedad medible según RECIST 1.1 según lo evaluado por el investigador/radiología del sitio local. Las lesiones situadas en una zona previamente irradiada se consideran medibles si se ha demostrado progresión en dichas lesiones.
- El participante envía una muestra de tejido tumoral de archivo, o una biopsia central o incisional recién obtenida de una lesión tumoral no irradiada previamente para determinar el estado de PD-L1 antes de la distribución al azar.
- El participante tiene una función orgánica adecuada
- Una mujer participante es apta para participar si no está embarazada, no está amamantando y se compromete a seguir una guía anticonceptiva específica durante el período de tratamiento y durante un número específico de días a partir de entonces.

Objetivos del estudio

Los objetivos principales del estudio son comparar el $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ y la $C_{mín}$ del Ciclo 1 al final del Ciclo 6 para el pembrolizumab s.c. frente al pembrolizumab i.v., administrado con biquimioterapia antineoplásica con platino. La no inferioridad se evaluará con el margen de no inferioridad de 0,8.

La eficacia será evaluada según la TRT (Tasa de Remisión Total), la DR (Duración de la Respuesta) y la SSP mediante RECIST 1.1 según lo determinado con la revisión central independiente enmascarada (BICR, del inglés *Blinded Independent Central Review*) y la SG.

Objetivo principal	***Criterio de valoración medido***
Comparar el ABC entre pembrolizumab s.c. y el pembrolizumab i.v.	$ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ del Ciclo 1
Comparar la $C_{mín}$ entre el pembrolizumab s.c. y el pembrolizumab i.v.	$C_{mín}$ al final del Ciclo 6
Objetivos secundarios	***Criterio de valoración medido***
Evaluar pembrolizumab s.c. y pembrolizumab i.v. con respecto a la TRT mediante RECIST 1.1 según lo evaluado con la BICR	O: RC o RP
Evaluar la exposición de pembrolizumab s.c. en comparación con pembrolizumab i.v.	Ciclo 1: $C_{mín}$, $C_{máx}$ Ciclo 6: $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$, $C_{máx}$
Evaluar la seguridad y tolerabilidad de pembrolizumab s.c. en comparación con pembrolizumab i.v.	AA Interrupción de la intervención en el estudio debido a AA
Evaluar pembrolizumab s.c. y pembrolizumab i.v. con respecto a la SSP mediante RECIST 1.1 según lo evaluado con la BICR.	SSP: el tiempo desde la distribución al azar hasta la primera progresión documentada de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que se produzca en primer lugar
Evaluar pembrolizumab s.c. y pembrolizumab i.v. con respecto a SG.	SG: el tiempo desde la distribución aleatoria hasta la muerte por cualquier causa
Evaluar pembrolizumab s.c. y pembrolizumab i.v. con respecto a la DR mediante RECIST 1.1 según lo evaluado con la BICR.	DR: el tiempo desde la primera respuesta (RC o RP) hasta la posterior progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que se produzca en primer lugar
Evaluar el desarrollo de AAF tras la administración de pembrolizumab s.c. en comparación con pembrolizumab i.v.	Niveles de anticuerpos anti-pembrolizumab

Parámetros FC para medir la no inferioridad

La **exposición de ABC (o Cmedia)** es un parámetro FC relevante para comparar las formulaciones s.c. e i.v. desde una perspectiva general de exposición y seguridad. El $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ del Ciclo 1 sería la medida de exposición más conservadora para garantizar la no inferioridad de la exposición s.c. en relación con la i.v., justo desde el inicio del tratamiento. Por lo tanto, el $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ del Ciclo 1 se propone como uno de los criterios de valoración principales en este estudio. Las exposiciones del Ciclo 1 son predictivas de las exposiciones en estado estacionario; el modelo FC del pembrolizumab se puede aplicar para predecir exposiciones en estado estacionario para s.c. en función de los datos al final del Ciclo 1.

Asimismo, se espera que la acumulación tras múltiples dosis s.c. sea mayor que la de i.v. Por tanto, demostrar la no inferioridad de la exposición de ABC en el Ciclo 1 implicaría también la no inferioridad en el estado estacionario. No se espera que una exposición de ABC superior en estado estacionario debido a la acumulación tras la dosis s.c. de 380 mg supere el margen de seguridad clínica establecido para el pembrolizumab (es decir, exposición a 10 mg/kg c2sem). Así pues, la coincidencia de la exposición de ABC en el Ciclo 1 es adecuada.

La actividad farmacológica de los AcMc está mediada por la interacción directa con una diana específica y, por tanto, se puede utilizar la saturación diana como sustituto de la farmacología y la actividad terapéutica máximas. El pembrolizumab ejerce su acción a través del bloqueo de los receptores de PD-1 expresados en las células inmunitarias, y se espera que la dosis eficaz esté determinada por el nivel de exposición necesario para saturar la diana de PD-1 en las células inmunitarias. Así pues, es razonable esperar que la actividad terapéutica se mantenga mientras las concentraciones del fármaco se mantengan por encima de las necesarias para la saturación diana, independientemente de la formulación o la pauta posológica. Las exposiciones a la dosis aprobada de 200 mg i.v. mantienen la saturación diana y, por lo tanto, la eficacia, a lo largo del intervalo de dosificación de 3 semanas. Por lo tanto, $C_{mín}$, la concentración al final del intervalo de dosificación a la dosis aprobada de 200 mg i.v. c3sem, puede considerarse concentraciones de mantenimiento umbral por encima de las cuales se debería mantener la eficacia del pembrolizumab. El estado estacionario FC del pembrolizumab se alcanza en el Ciclo 6 (~18 semanas), y las exposiciones en el Ciclo 6 serán las exposiciones mantenidas durante el resto del tratamiento. Así pues, la demostración de la no inferioridad de $C_{mín}$ en el Ciclo 6 permitiría inferir que con pembrolizumab s.c. se mantendrá una eficacia similar a la vía i.v.

Dosis s.c.

La dosis planificada de pembrolizumab s.c. para este estudio es de 380 mg c3sem. Basándose en los datos de la cohorte A de KEYNOTE-555, la biodisponibilidad de pembrolizumab s.c. se estima en el 64 %
(IC del 95 %: del 54 % al 74 %). Las simulaciones basadas en el modelo FC indican que la dosis de 380 mg dará lugar a exposiciones comparables a las de la dosis aprobada de 200 mg de pembrolizumab i.v. (véanse los Ejemplos 1 y 2 anteriores).

Para garantizar una selección consistente de las dosis s.c., se realizaron simulaciones tanto de nivel medio como estocásticas (considerando la variabilidad) utilizando estimaciones de parámetros FC del modelo FC combinado s.c. e i.v. Se simuló la FC del pembrolizumab para dosis s.c. que variaban de 320 mg a 420 mg c3sem y 200 mg i.v. c3sem desde el Ciclo 1 (primera dosis) hasta el Ciclo 6 (que representa el estado estacionario), usando estimaciones de

valores típicos de parámetros FC, efectos covariables, variabilidad entre participantes y error residual. Se determinaron los parámetros FC $C_{mín}$, $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ y $C_{máx}$ para cada participante, tanto durante el Ciclo 1 (primera dosis) como en estado estacionario (Ciclo 6). Se determinó la mg de estos parámetros FC a cada dosis s.c. y la dosis i.v. de 200 mg. Se calculó el CMG para la $C_{mín}$ y ABC simuladas de s.c. frente a i.v. en los Ciclos 1 y 6, para cada una de las dosis s.c. simuladas.

Se espera que se mantenga la eficacia con pembrolizumab s.c. a la dosis de 380 mg c3sem. Específicamente, Se espera que la $C_{mín}$ a la dosis s.c. de 380 mg c3sem sea ~30 % superior a la de 200 mg i.v. c3sem, a lo largo del tratamiento. Además, las distribuciones de $C_{mín}$ se superponen en gran medida entre s.c. y i.v. tanto en el Ciclo 1 como en el estado estacionario. La dosis s.c. de 380 mg c3sem condujo a una exposición global comparable de $ABC_{0\text{-}3\ semanas}$ para las administraciones s.c. e i.v. en el Ciclo 1 y en el estado estacionario.

Se espera que se mantenga la seguridad con pembrolizumab s.c. a la dosis seleccionada. Existen intrínsecamente diferencias clave en los perfiles FC entre las administraciones s.c. e i.v. Las concentraciones se van acumulando gradualmente durante ~6 días tras la administración s.c. de pembrolizumab, y la $C_{máx}$ es mucho más baja que la $C_{máx}$ alcanzada al final de una infusión i.v. (a dosis s.c. ajustadas por la biodisponibilidad). Específicamente, con la dosis de 380 mg s.c. c3sem, se espera que la $C_{máx}$ sea mucho más reducida (~60 % menor en el Ciclo 1 y ~34 % menor en el estado estacionario) que la $C_{máx}$ alcanzada con 200 mg i.v. c3sem. Por tanto, no se espera un aumento de la $C_{máx}$ durante el tratamiento en relación con la dosis aprobada de 200 mg i.v. c3sem. Todas las exposiciones s.c. ($C_{máx}$, C_{media}, $C_{mín}$) durante el intervalo de dosificación de 3 semanas y durante el tratamiento generalmente permanecerán por debajo de la $C_{máx}$ y las concentraciones iniciales de 200 mg i.v. c3sem, y muy por debajo de la dosis/exposición más alta con experiencia clínica y seguridad establecida (es decir, 10 mg/kg c2sem).

Globalmente, las simulaciones basadas en el modelo indican que una dosis de 380 mg c3sem de pembrolizumab administrada s.c. dará lugar a un perfil de exposición FC óptimo que fuera coherente con el de la dosis aprobada de 200 mg c3sem de pembrolizumab i.v., manteniendo así la eficacia, permaneciendo también dentro del margen de seguridad clínica.

Dosis de quimioterapia

Los tratamientos de quimioterapia utilizados en este estudio son pautas bien establecidas para el CPNM epidermoide (carboplatino con paclitaxel o nab-paclitaxel) o no epidermoide (pemetrexed y carboplatino o cisplatino), como se ha descrito anteriormente.

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, 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 %.

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 $C_{mín}$ que es igual, o superior a, la $C_{mín}$ 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 $C_{mín}$ subcutánea con respecto a $C_{mín}$ 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 $C_{mín}$ subcutánea con respecto a $C_{mín}$ 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

(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 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 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 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 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.

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 microsatelital (IMS-A).

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

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 ≥ 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 ≥ 1 % y fue tratado previamente con quimioterapia con platino.

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 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/m^2 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 B_{12} 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.

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.

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 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.

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 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.

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 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 %.

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.

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.

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 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 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.

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.

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 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.

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.

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.

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.

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.

75. 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.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La invención se refiere a métodos para tratar el cáncer en un paciente, que comprenden administrar por vía subcutánea un antagonista de PD-1, p. ej., un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión a antígeno del mismo (p. ej., en cantidades específicas al paciente. En algunas realizaciones, la administración se produce aproximadamente cada tres semanas. En algunas realizaciones, la cantidad de anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de unión al antígeno del mismo es de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 450 mg. En determinadas realizaciones, el antagonista de PD-1 es pembrolizumab o un fragmento de unión al antígeno del mismo. También se proporcionan composiciones y kits formulados para administración subcutánea que comprenden una dosis de un anticuerpo anti-PD-1, o fragmento de unión al antígeno del mismo, y sus usos para tratar el cáncer.