

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ANTICUERPO CONTRA PD-1 Y

USO DE LAS MISMAS

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[1] Esta solicitud reclama prioridad sobre la solicitud de patente de E.U.A. con No. de serie 63/220006 (presentada el 9 de julio de 2021; pendiente), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Referencia al listado de secuencias

[2] Esta solicitud incluye uno o más listados de secuencias de conformidad con 37 CFR 1.821 et seq., que se describen en el presente documento.

Campo de la invención

[3] La presente descripción provee composiciones farmacéuticas, para almacenamiento y administración, que comprenden un anticuerpo anti-PD-1 humano ("hPD-1") ("retifanlimab") y agentes reguladores de pH. La descripción provee además recipientes y kits que comprenden dichas composiciones farmacéuticas. La descripción provee además el uso de dichas composiciones farmacéuticas, recipientes y kits que contienen retifanlimab para el tratamiento de un cáncer y, en ciertos aspectos, el tratamiento de un cáncer que expresa PD-L1.

Antecedentes de la invención

[4] La Muerte Programada-1 ("PD-1", también conocida como "CD279") es una proteína de punto de control inmunológico que se expresa en la superficie de las células T, células B y monocitos activados. PD-1 media su inhibición del sistema inmunológico uniéndose a los ligandos de proteínas transmembrana: Ligando de Muerte Programada 1 ("PD-L1", también conocido como "B7-H1") y Ligando de Muerte Programada 12 ("PD-L2", también conocido como "B7-DC"). En circunstancias normales, la proteína del punto de control inmunológico actúa como objetivo para inhibir la sobreactivación de las células T y, por lo tanto, actúa para prevenir el daño autoinmune. Sin embargo, cuando su ligando es expresado por células tumorales, la unión a su ligando sirve para evitar que las células del sistema inmunológico se acerquen al tumor y, por lo tanto, debilita la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y destruir las células tumorales. En consecuencia, la expresión de PD-L1 en células tumorales a menudo se asocia con un mal pronóstico. El papel de las interacciones del ligando PD-1 en la inhibición de la activación y proliferación de células T sugiere que estas biomoléculas podrían servir como objetivos terapéuticos para tratamientos de inflamación y cáncer. Por tanto, se ha propuesto el uso de anticuerpos contra PD-1 y su ligando, particularmente PD-L1, para tratar infecciones y tumores y modular una respuesta inmunológica adaptativa. Se han informado anticuerpos capaces de unirse específicamente a PD-1 y PD-L1.

[5] Sin embargo, sigue existiendo una necesidad insatisfecha de desarrollar composiciones de anticuerpos para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1, incluidos aquellos cuyos tumores expresan niveles bajos de PD-L1 o que han fracasado con otras terapias con PD-1. La presente descripción aborda directamente esta necesidad y otras, como se describe a continuación.

Sumario de la invención

[6] En una modalidad, la presente descripción provee composiciones farmacéuticas, para almacenamiento y administración, que comprenden un anticuerpo anti-PD-1 humano ("hPD-1") ("retifanlimab") y agentes reguladores de pH. La descripción provee además recipientes y kits que comprenden dichas composiciones farmacéuticas. La descripción provee además el uso de dichas composiciones farmacéuticas, recipientes y kits que contienen retifanlimab para el tratamiento de un cáncer y, en determinadas modalidades, el tratamiento de un cáncer que expresa PD-L1, por ejemplo, con una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz de retifanlimab.

[7] En una modalidad, la descripción provee una composición farmacéutica que comprende retifanlimab, acetato, sacarosa, polisorbato 80 ("PS80") y agua. En determinadas modalidades, la descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde el acetato está presente

en una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 30 mM. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde el acetato comprende acetato de sodio, o en las que el acetato comprende ácido acético glacial y acetato de sodio.

[8] La descripción provee adicionalmente una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición comprende:

a) aproximadamente 5 mM a aproximadamente 30 mM de acetato, aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.02 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5; o

b) aproximadamente 7.5 mM a aproximadamente 20 mM de acetato, aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5; o

c) aproximadamente 9 mM a aproximadamente 11 mM de acetato, aproximadamente 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7; o

d) aproximadamente 9 mM a aproximadamente 11 mM de acetato, aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.15

mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7.

[9] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde retifanlimab está presente en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde retifanlimab está presente en una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde retifanlimab está presente en una concentración de aproximadamente 25 mg/ml.

[10] La descripción provee una modalidad de dicha composición farmacéutica, en donde el acetato comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.35 mg/ml y acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.80 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml. ml. La descripción provee además una modalidad de composiciones farmacéuticas, en donde el acetato comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.18 mg/ml y acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.95 mg/ml.

[11] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la sacarosa está presente en una concentración de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. La descripción provee además una

modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la sacarosa está presente en una concentración de aproximadamente 90 mg/ml.

[12] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde el PS80 está presente en una concentración de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la concentración de PS80 es aproximadamente 0.1 mg/ml.

[13] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.1.

[14] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición comprende aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 0.18 mg/ml de ácido acético glacial, aproximadamente 0.95 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[15] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una vida útil de al menos aproximadamente 18 meses a

aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una vida útil de aproximadamente 24 meses de aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una vida útil de aproximadamente 36 meses a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una vida útil de aproximadamente 48 meses a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una vida útil de aproximadamente 60 meses de aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

[16] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg H₂O. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 225 a aproximadamente 400 mOsm/kg H₂O. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 375 mOsm/kg H₂O. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición

tiene una osmolalidad de aproximadamente 260 a aproximadamente 340 mOsm/kg de H₂O.

[17] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición mantiene la pureza monomérica del retifanlimab durante al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición mantiene la pureza monomérica del retifanlimab durante al menos aproximadamente 18 meses a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

[18] La descripción provee una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición mantiene el perfil de heterogeneidad del retifanlimab durante al menos aproximadamente 3 meses a 25°C. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde la composición mantiene el perfil de heterogeneidad del retifanlimab durante al menos aproximadamente 18 meses a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

[19] La descripción provee además una modalidad de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, en donde el agua es agua destilada estéril, no pirógena.

[20] La descripción provee además una modalidad de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, en donde la composición farmacéutica es estéril.

[21] La descripción provee además un recipiente que

comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, en donde dicho recipiente comprende aproximadamente 10 ml de volumen, aproximadamente 15 ml de volumen o aproximadamente 20 ml de dichas composiciones farmacéuticas.

[22] La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, en donde las composiciones farmacéuticas no comprenden un antioxidante.

[23] La descripción provee una modalidad de dicho recipiente, en donde el volumen de aproximadamente 10 ml de dicha composición farmacéutica comprende: (a) aproximadamente 250 mg de retifanlimab; (b) aproximadamente 1.8 mg de ácido acético glacial; (c) aproximadamente 9.5 mg de acetato de sodio trihidratado; (d) aproximadamente 900 mg de sacarosa; (e) aproximadamente 1 mg de PS80; y (f) agua; y en donde dicha composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[24] La descripción provee además una modalidad de dicho recipiente, en donde el volumen de aproximadamente 15 ml de dicha composición farmacéutica comprende: (a) aproximadamente 375 mg de retifanlimab; (b) aproximadamente 2.7 mg de ácido acético glacial; (c) aproximadamente 14.25 mg de acetato de sodio trihidratado; (d) aproximadamente 1350 mg de sacarosa; (e) aproximadamente 1.5 mg de PS80; y (f) agua; y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[25] La descripción provee además una modalidad de dicho recipiente, en donde el volumen de aproximadamente 20 ml de dicha composición farmacéutica comprende: (a) aproximadamente 500 mg de retifanlimab; (b) aproximadamente 3.6 mg de ácido acético glacial; (c) aproximadamente 19 mg de acetato de sodio trihidratado; (d) aproximadamente 1800 mg de sacarosa; (e) aproximadamente 2 mg de PS80; y (f) agua; y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[26] La descripción provee adicionalmente un kit que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, o cualquiera de los recipientes descritos en el presente documento, y que opcionalmente comprende instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[27] La descripción provee adicionalmente un kit que comprende un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo:

a) aproximadamente 21 mg/ml a aproximadamente 29 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml de ácido acético glacial, aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a

aproximadamente 5.7; o

b) aproximadamente 22.5 mg/ml a aproximadamente 27.5 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml de ácido acético glacial, aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7; o

c) aproximadamente 250 mg de retifanlimab, aproximadamente 1.8 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 9.5 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 900 mg de sacarosa, aproximadamente 1 mg de PS80, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4; o

d) aproximadamente 375 mg de retifanlimab, aproximadamente 2.7 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 14.25 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1350 mg de sacarosa, aproximadamente 1.5 mg de PS80, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4; o

e) aproximadamente 500 mg de retifanlimab, aproximadamente 3.6 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 19 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1800 mg de sacarosa, aproximadamente 2 mg de

PS80, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4; y

que comprende opcionalmente instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[28] La descripción provee una modalidad de dichos kits, en donde la composición comprende aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 0.18 mg/ml de ácido acético glacial, aproximadamente 0.95 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[29] La descripción provee una modalidad de dichos kits, en donde la composición comprende aproximadamente 250 mg de retifanlimab, aproximadamente 1.8 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 9.5 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 900 mg de sacarosa, aproximadamente 1 mg de PS80, y en donde la composición tiene un pH de 4.8 a 5.4. La descripción provee además una modalidad de dichos kits, en donde la composición comprende aproximadamente 375 mg de retifanlimab, aproximadamente 2.7 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 14.25 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1350 mg de sacarosa, aproximadamente 1.5 mg de PS80, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[30] La descripción provee una modalidad de dichos kits, en donde la composición comprende aproximadamente 500 mg de retifanlimab, aproximadamente 3.6 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 19 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1800 mg de sacarosa, aproximadamente 2 mg de PS80, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[31] La descripción provee adicionalmente un paquete sellado que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, cualquiera de los recipientes descritos en el presente documento, o cualquiera de los kits descritos en el presente documento, y que opcionalmente comprende además instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[32] La descripción provee además un método para tratar el cáncer, que comprende administrar retifanlimab a un sujeto que lo necesita usando cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, cualquiera de los recipientes descritos en el presente documento y de los kits descritos en el presente documento, o cualquiera de los kits sellados descritos en el presente documento.

[33] La descripción provee adicionalmente un método para tratar el cáncer, que comprende administrar retifanlimab a un sujeto que lo necesita usando cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, cualquiera

de los recipientes descritos en el presente documento, cualquiera de los paquetes sellados descritos en el presente documento o cualquiera de los kits descritos en el presente documento, en donde dicho método comprende:

a) diluir la composición farmacéutica en un recipiente:

en cloruro de sodio al 0.9%, o

en dextrosa al 5% en agua (D5W),

obtener una solución de dosificación;

b) invertir el recipiente para mezclar la solución diluida; y

c) unir el recipiente que contiene la solución de dosificación a un dispositivo para su administración al sujeto.

[34] La descripción también provee el uso de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, cualquiera de los recipientes descritos en el presente documento, cualquiera de los paquetes sellados descritos en el presente documento, o cualquiera de los kits descritos en el presente documento, para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita.

[35] La descripción provee adicionalmente el uso de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, cualquiera de los recipientes descritos en el presente documento, cualquiera de los paquetes sellados descritos en el presente documento, o cualquiera de los kits descritos en el presente documento, para el tratamiento del

cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el uso comprende:

a) diluir la composición farmacéutica en un recipiente:

en cloruro de sodio al 0.9%; o

en dextrosa al 5% en agua (D5W),

obtener una solución de dosificación;

b) invertir el recipiente para mezclar la solución diluida; y

c) unir el recipiente que contiene la solución de dosificación a un dispositivo para su administración al sujeto.

[36] La descripción provee además una modalidad de los métodos o usos de la presente descripción, en donde el recipiente es una bolsa intravenosa que contiene cloruro de sodio al 0.9%. La descripción provee además una modalidad de dichos usos, en donde el recipiente es una bolsa intravenosa que contiene D5W.

[37] La descripción provee una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde la solución de dosificación mantiene la pureza monomérica del retifanlimab durante aproximadamente 6 horas a 25°C o durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

[38] La descripción provee una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde la

administración es mediante infusión intravenosa durante al menos 30 minutos. La descripción provee además una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde la administración es mediante infusión intravenosa durante al menos 60 minutos.

[39] La descripción provee una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde la composición farmacéutica se diluye para obtener una dosis fija de aproximadamente 375 mg. La descripción provee además una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde la composición farmacéutica se diluye para obtener una dosis fija de aproximadamente 500 mg.

[40] La descripción provee una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde la administración de la solución de dosificación es una vez cada 2 semanas, o una vez cada 3 semanas, o una vez cada 4 semanas.

[41] La descripción provee una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde el cáncer expresa PD-L1.

[42] La descripción provee una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera

de los usos descritos en el presente documento, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de glándula suprarrenal, cáncer asociado al SIDA, sarcoma alveolar de partes blandas, cáncer anal, cáncer de células escamosas. carcinoma del canal anal (SCAC), cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro y médula espinal, cáncer de mama, cáncer de mama HER2+ o cáncer de mama triple negativo (TNBC), tumor del cuerpo carotídeo, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuello uterino relacionado con el HPV, condrosarcoma, cordoma, carcinoma de células renales cromóforas, carcinoma de células claras, cáncer de colon, cáncer colorrectal, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, ependimoma, cáncer de endometrio, cáncer de endometrio no seleccionado, cáncer de endometrio con MSI alto, cáncer de endometrio dMMR, cáncer de endometrio positivo para mutación del dominio de exonucleasa de ADN polimerasa ϵ (POLE), sarcoma de Ewing, condrosarcoma mixoide extraesquelético, cáncer de vesícula biliar o de vías biliares, colangiocarcinoma, cáncer de conducto biliar, cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ), enfermedad trofoblástica gestacional, tumor de células germinales, glioma, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), una neoplasia maligna hematológica, un carcinoma hepatocelular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, carcinomas de células renales (RCC), RCC de células claras, RCC papilar y RCC cromóforo, leucemia, leucemia mieloide aguda,

liposarcoma/tumor lipomatoso maligno, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), linfoma, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma no Hodgkin (NHL), cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), meduloblastoma, melanoma, melanoma uveal, meningioma, mesotelioma, cáncer faríngeo mesotelial, neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de tiroides papilar, tumor de paratiroides, cáncer pediátrico, tumor de la vaina del nervio periférico, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC), melanoma uveal posterior, cáncer metastásico renal, tumor rabdoide, rabdomiosarcoma, sarcoma, cáncer de piel, carcinoma de células de Merkel, un tumor infantil de células pequeñas, redondas y azules, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer urotelial y cáncer de útero.

[43] La descripción provee una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde el cáncer es cáncer anal, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de GEJ, cáncer

de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de piel, y cáncer urotelial. La descripción provee además una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde el cáncer es SCAC, NSCLC, cáncer de endometrio con MSI alto, cáncer de endometrio dMMR, cáncer de endometrio positivo para mutación del dominio de exonucleasa de POLE, melanoma, Merkel, carcinoma de células claras, SCCHN, mCRPC, RCC, RCC de células claras o cáncer urotelial.

[44] La descripción provee además una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, o cualquiera de los usos descritos en el presente documento, en donde el sujeto es un sujeto humano.

[45] Tanto el sumario anterior como la siguiente descripción de los dibujos y la descripción detallada son ilustrativos y explicativos. Su objetivo es proveer más detalles de la descripción, pero no deben interpretarse como limitantes. Otros objetos, ventajas y características novedosas resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada de la descripción.

Breve descripción de la figura

[46] La Figura 1 muestra el perfilador de predicción para

las formulaciones almacenadas a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses ($2-8^{\circ}\text{C}$ 6 M). Las especies de alto peso molecular (HMWS), monómeros, variantes ácidas (AV), pico de carga principal (MP), variantes básicas (BV), partículas subvisibles ($\geq 10\text{ }\mu\text{m}$ y $\geq 25\text{ }\mu\text{m}$) se representan gráficamente (filas) sobre los cambios en concentración de sacarosa, pH, concentración de PS-80, concentración de retifanlimab y fuerza iónica (columnas).

Descripción detallada

[47] La presente descripción provee composiciones farmacéuticas, para almacenamiento y administración, que comprenden un anticuerpo contra PD-1 humano ("hPD-1") ("retifanlimab") y agentes reguladores de pH. La descripción provee además recipientes y kits que comprenden dichas composiciones farmacéuticas. La descripción provee además el uso de dichas composiciones farmacéuticas, recipientes y kits que contienen retifanlimab para el tratamiento de un cáncer y, en determinadas modalidades, el tratamiento de un cáncer que expresa PD-L1, por ejemplo, con una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz de retinfanlimab.

[48] Retifanlimab (también conocido como MGA012 e INCMGA00012; CAS Reg No. 2079108-44-2) es un anticuerpo monoclonal IgG4k humanizado estabilizado con bisagra que reconoce y se une a PD-1 humano expresado por linfocitos T y B. Retifanlimab contiene una región Fc de IgG4 humana que

contiene una mutación de serina a prolina en la región bisagra (S228P) para reducir o eliminar la inestabilidad del disulfuro entre cadenas bisagra, en donde la numeración de los residuos en una cadena pesada de IgG es el del índice EU como en Kabat (Kabat, *Sequences Of Proteins Of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 y 1991), y se refiere a la numeración del anticuerpo IgG4 UE humano. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de retifanlimab se presentan a continuación (Información sobre medicamentos de la OMS 2019, DCI propuesta: Lista 121, 33(2)):326-327). Los CDR definidos por Kabat están subrayados.

[49] La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de Retifanlimab es (SEQ ID NO:1) (los residuos de CDRH se muestran en negritas y subrayado; la región constante se muestra con doble subrayado, la mutación S228P se muestra en negritas y doble subrayado):

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYSFT	<u>SYWMN</u> WVRQA	PGQGLEWIG <u>V</u>
<u>IHPSDSETWL</u>	<u>DQKFKD</u> RVTI	TVDKSTSTAY	MELSSLRSED	TAVYYCARE <u>H</u>
<u>YGTSPFAY</u> WG	QGTLVTVSS <u>A</u>	<u>STKGPSVFPL</u>	<u>APCSRSTSES</u>	<u>TAALGCLVKD</u>
<u>YFPEPVTVSW</u>	<u>NSGALTSGVH</u>	<u>TFPAVLQSSG</u>	<u>LYSLSSVVTV</u>	<u>PSSSLGTKTY</u>
<u>TCNVDHKPSN</u>	<u>TKVDKRVESK</u>	<u>YGPPCP<u>P</u>CPA</u>	<u>PEFLGGPSVF</u>	<u>LFPPKPKDTL</u>
<u>MISRTPEVTC</u>	<u>VVVDVSQEDP</u>	<u>EVQFNWYVDG</u>	<u>VEVHNAKTKP</u>	<u>REEQFNSTYR</u>
<u>VVSVLTVLHQ</u>	<u>DWLNGKEYKC</u>	<u>KVSNKGLPSS</u>	<u>IEKTISKAKG</u>	<u>QPREPQVYTL</u>
<u>PPSQEEMTKN</u>	<u>QVSLTCLVKG</u>	<u>FYPSDIAVEW</u>	<u>ESNGQPENNY</u>	<u>KTTPPVLDSD</u>
<u>GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG</u>				

[50] La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de

retifanlimab es (SEQ ID NO:2) (los residuos de CDR_L se muestran en negritas y subrayado; la región constante se muestra con doble subrayado):

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSC <u>RASESVD</u>	<u>NYGMSFMNWF</u>	QQKPGQPPKL
LIH <u>AASNQGS</u>	GVPSRFGSGG	SGTDFTLTIS	SLEPEDFAVY	FC <u>QQSKEVPY</u>
<u>TFGGG</u> TKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV
<u>QWKVDNALQS</u>	<u>GNSQESVTEQ</u>	<u>DSKDSTYSLS</u>	<u>STLTLSKADY</u>	<u>EKKHVYACEV</u>
<u>THQGLSSPVT KSFNRGEC</u>				

[51] Las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden retifanlimab, agentes reguladores de pH y estabilizadores, y también se denominan en el presente documento "composiciones de retifanlimab".

[52] Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" lo entenderán las personas con conocimientos habituales en la técnica y variará hasta cierto punto dependiendo del contexto en el que se use. Si hay usos del término que no son claros para los expertos en la técnica y que no se definen de otra manera en el presente documento, dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10% del término determinado.

[53] Como se usan en este documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un" componente incluye modalidades que tienen dos o más de dichos componentes, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, la palabra

"o" cuando se usa sin un lenguaje "cualquiera" precedente (u otro lenguaje similar que indique que "o" significa inequívocamente ser exclusivo, por ejemplo, solo uno de x o y, etc.) se interpretará como inclusivo (por ejemplo, "x o y" significa uno o ambos de x o y).

[54] El término "y/o" también se interpretará como inclusivo (por ejemplo, "x y/o y" significa uno o ambos x o y). En situaciones en las que "y/o" u "o" se usan como conjunción para un grupo de tres o más elementos, se debe interpretar que el grupo incluye un elemento solo, todos los elementos juntos o cualquier combinación o número de elementos. Además, los términos usados en la especificación y las reivindicaciones tales como tener, que tiene, incluir y que incluye deben interpretarse como sinónimos de los términos comprender y que comprende. Opcionalmente, pueden estar presentes otros elementos además de los elementos específicamente identificados por la cláusula "y/o", ya sea que estén relacionados o no con esos elementos específicamente identificados. Como ejemplo no limitante, una referencia a "X y/o Y" puede referirse, en una modalidad, a X únicamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de Y); en algunas modalidades, a Y únicamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de X); en algunas modalidades más, tanto a X como a Y (incluyendo opcionalmente otros elementos).

[55] Como se usa en el presente documento, "acetato" se refiere al componente de acetato de una composición

farmacéutica. Por ejemplo, el componente de acetato puede estar formado por ácido acético, sales de acetato y/o un regulador de pH de acetato.

[56] Como se usa en el presente documento, el término "acuoso" se refiere a una solución que contiene agua.

[57] Como se usa en el presente documento, el término "estable" se refiere a que retifanlimab conserva sustancialmente su estabilidad física, estabilidad química, actividad farmacéutica y/o su actividad biológica, tras el almacenamiento.

[58] El término "vida útil" se refiere al período de tiempo durante el cual se pueden almacenar las composiciones farmacéuticas, en donde se conserva sustancialmente la estabilidad física, la estabilidad química, la actividad farmacéutica y/o la actividad biológica.

[59] Como entenderá un experto en la técnica, para todos y cada uno de los fines, particularmente en términos de proveer una descripción escrita, todos los intervalos descritos en el presente documento también abarcan todos y cada uno de los posibles subintervalos y combinaciones de subintervalos de los mismos, incluidos los puntos finales. Como tal, se debe entender que todos los intervalos descritos abarcan y brindan respaldo a las afirmaciones que mencionan todos y cada uno de los subintervalos o todos los valores individuales subsumidos por cada intervalo. Por ejemplo, se debe considerar que un intervalo declarado de 1 a 10 incluye y brinda respaldo a

afirmaciones que mencionan todos y cada uno de los subintervalos o valores individuales que están entre y/o incluyen el valor mínimo de 1 y el valor máximo de 10; es decir, todos los subintervalos que comienzan con un valor mínimo de 1 o más y terminan con un valor máximo de 10 o menos (p. ej., 5.5 a 10, 2.34 a 3.56, etc.) o cualquier valor de 1 a 10 (p. ej., 3, 5.8, 9.9994, etc.).

[60] Puede reconocerse fácilmente que cualquier intervalo enumerado describe suficientemente y permite dividir el mismo intervalo en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. iguales. Como ejemplo no limitante, cada intervalo descrito en el presente documento puede descomponerse fácilmente en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, etc. Como también entenderá un experto en la técnica, todos los lenguajes tales como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que" y el similares, incluye el número citado y hace referencia a intervalos que posteriormente pueden dividirse en subintervalos como se analiza en el presente documento. Además, como entenderá un experto en la técnica, un intervalo incluye cada miembro individual. Así, por ejemplo, un grupo que tiene de 1 a 3 capas se refiere a grupos que tienen 1, 2 o 3 capas. De manera similar, un grupo que tiene de 1 a 5 capas se refiere a grupos que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 capas, y así sucesivamente.

[61] Las modalidades ilustrativamente descritas en el presente documento pueden ponerse en práctica adecuadamente en

ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones no descritas específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc. se leerán de manera amplia y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en este documento se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no existe ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero es reconocido que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Además, se entenderá que la frase "que consiste esencialmente en" incluye aquellos elementos específicamente enumerados y aquellos elementos adicionales que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. La frase "que consta de" excluye cualquier elemento no especificado.

[62] Las definiciones que están contenidas en el texto incorporado por referencia se excluyen en la medida en que contradigan las definiciones de esta descripción.

[63] La presente descripción provee composiciones farmacéuticas que retienen sustancialmente la estabilidad física y química de retifanlimab así como su actividad farmacéutica y/o actividad biológica tras el almacenamiento. En una modalidad, aproximadamente el 90% o más, aproximadamente el 80% o más, aproximadamente el 70% o más, o aproximadamente

el 60% o más de la estabilidad física, estabilidad química, actividad farmacéutica y/o actividad biológica de retifanlimab se retiene durante el almacenamiento de una composición farmacéutica de la descripción. En una modalidad, durante el período de vida útil, aproximadamente el 90% o más, aproximadamente el 85% o más, aproximadamente el 80% o más, aproximadamente el 75% o más, aproximadamente el 70% o más, aproximadamente el 65% o más, o aproximadamente el 60% o más de la estabilidad física, estabilidad química, actividad farmacéutica y/o actividad biológica de retifanlimab se retiene. La vida útil de una composición farmacéutica generalmente se selecciona con base en el período de tiempo que una molécula es estable en dicha composición.

[64] En una modalidad, la vida útil de una composición farmacéutica de la descripción es al menos aproximadamente 1 mes a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 2 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 4 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C, o al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11 o al menos aproximadamente 12 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la vida útil de una composición farmacéutica de la descripción es al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 18 meses,

al menos aproximadamente 24 meses, al menos aproximadamente 30 meses, al menos aproximadamente 36 meses, al menos aproximadamente 48 meses o al menos aproximadamente 60 meses, todo entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En una modalidad, la vida útil de una composición farmacéutica de la descripción es al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la vida útil de una composición farmacéutica de la descripción es al menos aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la vida útil de una composición farmacéutica de la descripción es al menos aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la vida útil de una composición farmacéutica de la descripción es al menos aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la vida útil de una composición farmacéutica de la descripción es al menos aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[65] Una medida de la estabilidad física y química es la pureza monomérica de retifanlimab en las composiciones farmacéuticas de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción. La pureza monomérica de retifanlimab se puede determinar evaluando la cantidad de proteína en dicha composición o solución que tiene el peso molecular esperado (retifanlimab monomérico), especies con un

peso molecular mayor que el monómero (HMW) y/o especies que tienen un peso molecular inferior al monómero (LMW) mediante cualquier método adecuado. Por lo tanto, la pérdida de pureza monomérica se puede medir determinando la pérdida de proteína de retifanlimab que tiene el peso molecular esperado (monómero) y/o la acumulación de especies de HMW y/o LMW después del período de tiempo indicado. En determinadas modalidades, el porcentaje (%) de cada especie (monómero, HMW y LMW) se calcula como el porcentaje (%) de la proteína total. En una modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 15% o menos, o aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 4% o menos, o aproximadamente 3% o menos, o aproximadamente 2% o menos, o aproximadamente 1% o menos, durante el período de tiempo indicado. En una modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente el 5% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es inferior a aproximadamente el 4% durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución

de dosificación de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 2% o menos durante el período de tiempo indicado. En determinadas modalidades, la cantidad de especies de monómero, HMW y/o LMW de retifanlimab en una composición de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción se mide mediante cromatografía líquida de alta resolución con exclusión de tamaño (SE-HPLC). En dicha modalidad, el porcentaje (%) de cada especie se calcula como el área del pico de especies de SE-HPLC (es decir, monómero, HMW, LMW), dividido por la suma de todos los picos, el porcentaje (%) de la proteína total.

[66] En otras modalidades, la pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante al menos aproximadamente 1 mes a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 2 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 4 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 6 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos aproximadamente 12 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos

aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos aproximadamente 30 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos aproximadamente 48 meses, al menos aproximadamente 60 meses, o más de aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En una modalidad, la pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante aproximadamente 36 meses o más a aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pureza monomérica de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[67] Otra medida de estabilidad es la estabilidad del perfil de heterogeneidad de carga de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción. Las composiciones de proteínas pueden comprender una variedad de variantes que

difieren en su punto isoeléctrico (pI). Estas variantes se denominan variantes de carga. Por tanto, el perfil de heterogeneidad puede determinarse midiendo el pico de carga principal (MCP), las variantes ácidas (AV) y las variantes básicas (BV) mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, una composición de retifanlimab de la descripción puede comprender los componentes MCP, AV y BV, y los cambios en el perfil de heterogeneidad se pueden medir determinando la pérdida de MCP y/o la acumulación de AV y/o BV después del tiempo indicado. En una modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 15% o menos, o aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 4% o menos, o aproximadamente 3% o menos, o aproximadamente 2% o menos, o aproximadamente 1% o menos, durante el período de tiempo indicado. En una modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 15% o menos, o aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 4% o menos, o aproximadamente 3% o menos, o aproximadamente 2% o menos, o aproximadamente 1% o menos, durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, el aumento en la BV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 15% o

menos, o aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 4% o menos, o aproximadamente 3% o menos, o aproximadamente 2% o menos, o aproximadamente 1% o menos, durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, la disminución de la MCP de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente el 5% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una dosificación de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es

aproximadamente 5% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, el aumento en la BV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 4% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, el aumento en la BV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante el período de tiempo indicado. En otra modalidad, el aumento en la BV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 2% o menos durante el período de tiempo indicado. En determinadas modalidades, el MCP, la AV y la BV de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción se miden mediante enfoque isoeléctrico capilar (CIEF).

[68] En otras modalidades, el perfil de heterogeneidad de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante al menos aproximadamente 1 mes a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 2 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 4 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C, al menos aproximadamente 6 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos

aproximadamente 12 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 2-8°C, al menos aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C, al menos aproximadamente 30 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 2-8°C, al menos aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 2-8°C, al menos aproximadamente 48 meses, al menos aproximadamente 60 meses, o más de aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En una modalidad, el perfil de heterogeneidad de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, el perfil de heterogeneidad de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante aproximadamente 36 meses o más entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el perfil de heterogeneidad de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el perfil de heterogeneidad de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción se mantiene durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[69] Los componentes de las composiciones farmacéuticas (es decir, composiciones de retifanlimab) de la descripción se

pueden suministrar mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como una composición líquida, en un recipiente herméticamente cerrado tal como un vial, ampolla o bolsita. indicando la cantidad de agente activo. En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se suministra como una solución líquida. Dicha solución líquida se puede almacenar entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C en sus recipientes originales hasta que esté lista para ser administrada, aunque dichas soluciones líquidas se pueden almacenar a temperatura ambiente (~25°C) durante períodos cortos antes de la administración.

[70] En determinadas modalidades en las que una composición de retifanlimab de la descripción se va a administrar mediante infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con un recipiente, bolsa o botella de infusión que contenga cloruro de sodio estéril al 0.9% (por ejemplo, solución salina normal). En ciertas modalidades en las que una composición de retifanlimab de la descripción se administra mediante inyección, se puede proveer cloruro de sodio al 0.9% para que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración como se detalla en el presente documento. Dichas composiciones de retifanlimab pueden comprender una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de retifanlimab.

[71] En ciertas modalidades en las que una composición de retifanlimab de la descripción se va a administrar mediante infusión, se puede dispensar con un recipiente, bolsa o botella

de infusión que contiene dextrosa estéril al 5% en agua ("D5W"). En ciertas modalidades en las que una composición de retifanlimab de la descripción se administra mediante inyección, se puede proveer D5W para que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración como se detalla en el presente documento. Dichas composiciones de retifanlimab pueden comprender una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de retifanlimab.

[72] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción comprende retifanlimab, acetato, sacarosa, PS80 y agua. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción no comprenden un antioxidante.

[73] El componente acetato puede estar formado por ácido acético y una sal de acetato. Las sales de acetato aceptables incluyen, entre otras: acetato de calcio, acetato de magnesio, acetato de potasio, acetato de sodio y acetato de zinc. En una modalidad, el acetato comprende ácido acético glacial y acetato de sodio.

[74] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende retifanlimab en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende retifanlimab en una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende retifanlimab en una concentración de aproximadamente 22.5 mg/ml

a aproximadamente 27.5 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende retifanlimab en una concentración de aproximadamente 25 mg/ml. También se contemplan concentraciones entre cualquiera de estos valores, tales como aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 18 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, etc.

[75] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 30 mM de acetato. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 25 mM de acetato. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 7.5 mM a aproximadamente 20 mM de acetato. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 7.5 mM a aproximadamente 15 mM de acetato. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 9 mM a aproximadamente 11 mM de acetato. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende aproximadamente 10 mM de acetato. También se contemplan concentraciones entre cualquiera de estos valores, tales como aproximadamente 8 mM, aproximadamente 14 mM, aproximadamente 18 mM, etc. En una modalidad, el acetato en la composición de la descripción comprende ácido acético glacial y acetato de sodio (por ejemplo, acetato de sodio anhidro, acetato de sodio

monohidratado y/o acetato de sodio trihidratado). Se apreciará que se puede usar acetato de sodio monohidratado y/o acetato de sodio anhidro y/o acetato de sodio trihidratado en combinación con ácido acético glacial para obtener la concentración de acetato deseada. Como se provee en el presente documento, se pueden usar formas alternativas de acetato en lugar de acetato de sodio en el regulador de pH de acetato, que incluyen, entre otras, acetato de magnesio, acetato de potasio, acetato de calcio y acetato de zinc.

[76] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.35 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 0,3 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0,20 mg/ml. En otra modalidad más, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.18 mg/ml. También se contemplan concentraciones entre cualquiera de estos valores, tales como aproximadamente 0.08 mg/ml, 0.15 mg/ml, 0.25 mg/ml, etc.

[77] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende acetato de sodio trihidratado en una

concentración de aproximadamente 0.8 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.8 mg/ml a aproximadamente 1.3 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg/ml. En otra modalidad más, la composición farmacéutica de la descripción comprende acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.95 mg/ml. También se contemplan concentraciones entre cualquiera de estos valores, tales como aproximadamente 0.9 mg/ml, aproximadamente 1.2 mg/ml, aproximadamente 1.7 mg/ml, etc.

[78] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0,35 mg/ml y acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.5 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 0.3 mg/ml y acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.8 mg/ml a aproximadamente 1.3 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml y acetato de sodio

trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg/ml. En otra modalidad más, la composición farmacéutica de la descripción comprende ácido acético glacial en una concentración de aproximadamente 0.18 mg/ml y acetato de sodio trihidratado en una concentración de aproximadamente 0.95 mg/ml.

[79] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende sacarosa en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende sacarosa en una concentración de aproximadamente 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende sacarosa en una concentración de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En otra modalidad más, la composición farmacéutica de la descripción comprende sacarosa en una concentración de aproximadamente 90 mg/ml. También se contemplan concentraciones entre cualquiera de estos valores, tales como aproximadamente 85 mg/ml, aproximadamente 87 mg/ml, aproximadamente 92 mg/ml, etc.

[80] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende PS80 en una concentración de aproximadamente 0.02 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende PS80 en una concentración de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml. En otra modalidad, la

composición farmacéutica de la descripción comprende PS80 en una concentración de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende PS80 en una concentración de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende PS80 en una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml. También se contemplan concentraciones entre cualquiera de estos valores, tales como aproximadamente 0.09 mg/ml, aproximadamente 0.11 mg/ml, aproximadamente 0.13 mg/ml, etc.

[81] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4 (es decir, aproximadamente 5.1 ± 0.3). También se contemplan cantidades de pH entre cualquiera de estos valores, tales como aproximadamente 4.7, aproximadamente 4.9, aproximadamente 5.3 o aproximadamente 5.5 de pH, etc.

[82] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente

5 mM a aproximadamente 30 mM de acetato, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.02 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 7.5 mM a aproximadamente 20 mM de acetato, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 9 mM a aproximadamente 11 mM de acetato, de 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.08 mg /ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende aproximadamente 22.5 mg/ml a aproximadamente 27.5 de retifanlimab, aproximadamente 9 mM a aproximadamente 11 mM de acetato, aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7. En otra modalidad,

la composición farmacéutica de la descripción comprende aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 10 mM de acetato, 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 10 mM de acetato, 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[83] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.35 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.80 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.02 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 0.3 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.80 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de

sacarosa, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, de aproximadamente 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7. En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 22.5 mg/ml a aproximadamente 27.5 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg /ml de acetato de sodio trihidratado, de 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende de aproximadamente 22.5 mg/ml a aproximadamente 27.5 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.86

mg/ml a aproximadamente 1.1 mg /ml de acetato de sodio trihidratado, de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.15 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 0.18 mg/ml de ácido acético glacial, aproximadamente 0.95 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción comprende aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 10 mM de acetato, 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[84] En una modalidad, aproximadamente 10 ml de la composición farmacéutica de la descripción comprenden aproximadamente 250 mg de retifanlimab, aproximadamente 1.8 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 9.5 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 900 mg de sacarosa, aproximadamente 1 mg de PS80 y agua, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, aproximadamente 10 ml de la composición farmacéutica de la

descripción comprenden aproximadamente 250 mg de retifanlimab, aproximadamente 1.8 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 9.5 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 900 mg de sacarosa, aproximadamente 1 mg de PS80 y agua, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[85] En otra modalidad, aproximadamente 15 ml de la composición farmacéutica de la descripción comprenden aproximadamente 375 mg de retifanlimab, aproximadamente 2.7 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 14.25 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1350 mg de sacarosa, aproximadamente 1.5 mg de PS80 y agua, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, aproximadamente 15 ml de la composición farmacéutica de la descripción comprenden aproximadamente 375 mg de retifanlimab, aproximadamente 2.7 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 14.25 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1350 mg de sacarosa, aproximadamente 1.5 mg de PS80 y agua, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[86] En otra modalidad, aproximadamente 20 ml de la composición farmacéutica de la descripción comprenden aproximadamente 500 mg de retifanlimab, aproximadamente 3.6 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 19 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1800 mg de sacarosa, aproximadamente 2 mg de PS80, y agua, y en donde la composición

tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, aproximadamente 20 ml de la composición farmacéutica de la descripción comprenden aproximadamente 500 mg de retifanlimab, aproximadamente 3.6 mg de ácido acético glacial, aproximadamente 19 mg de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 1800 mg de sacarosa, aproximadamente 2 mg de PS80 y agua, y en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.4.

[87] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene una osmolalidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg H₂O. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene una osmolalidad de aproximadamente 225 a aproximadamente 400 mOsm/kg H₂O. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 375 mOsm/kg. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 355 mOsm/kg H₂O. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción tiene una osmolalidad de aproximadamente 260 a aproximadamente 340 mOsm/kg H₂O.

[88] En determinadas modalidades, la composición farmacéutica de la descripción es estéril. En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción es no pirógena. La descripción provee además una modalidad de dichas composiciones farmacéuticas, paquetes sellados o kits en los

que el agua es agua destilada estéril, no pirógena. En otra modalidad, el agua en los paquetes sellados, kits o composición farmacéutica de la descripción es agua para inyección, USP o equivalente.

[89] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción es estable durante al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene la pureza monomérica de retifanlimab durante al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene el perfil de heterogeneidad de carga de retifanlimab durante al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la disminución en el pico de carga principal (MCP) de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 20% o menos durante aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente

20% o menos durante aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C.

[90] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción es estable durante al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene la pureza monomérica de retifanlimab durante al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene el perfil de heterogeneidad de carga de retifanlimab durante al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 20% o menos durante aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 20% o menos durante aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C.

[91] En una modalidad, la composición farmacéutica de la

descripción es estable durante al menos aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene la pureza monomérica de retifanlimab durante al menos aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 4% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene el perfil de heterogeneidad de carga de retifanlimab durante al menos aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el

MCP de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción o en una solución de dosificación de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[92] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción es estable durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene la pureza monomérica de retifanlimab durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra

modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 4% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene el perfil de heterogeneidad de carga de retifanlimab durante al menos aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante

aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es de aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[93] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción es estable durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene la pureza monomérica de retifanlimab durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 4% o menos durante aproximadamente 36 meses

entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene el perfil de heterogeneidad de carga de retifanlimab durante al menos aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente el 7% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es de

aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente de 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[94] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción es estable durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene la pureza monomérica de retifanlimab durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 4% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente

7% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es de aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[95] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción es estable durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción mantiene la pureza monomérica de retifanlimab durante aproximadamente 60

meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 4% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la pérdida de pureza monomérica de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 3% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es de aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente de 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, la disminución en el MCP de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción

es aproximadamente 7% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 6% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otra modalidad, el aumento en la AV de retifanlimab en la composición farmacéutica de la descripción es aproximadamente 5% o menos durante aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C.

[96] La descripción también provee recipientes que comprenden una composición farmacéutica de la descripción. La descripción provee además paquetes o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica de la descripción. En una modalidad, dicho recipiente es un vial (por ejemplo, un vial de dosis única). En una modalidad, dicho paquete o kit farmacéutico de la descripción contiene un vial (por ejemplo, un vial de dosis única). En otra modalidad, dicho paquete o kit farmacéutico de la descripción contiene más de un vial. En otra modalidad, dichos viales contienen aproximadamente 10 ml de una composición farmacéutica de la descripción que comprende aproximadamente 250 mg de retifanlimab de modo que la concentración de retifanlimab sea aproximadamente 25 mg/ml por vial. En otra modalidad, dichos viales contienen aproximadamente 15 ml de una composición farmacéutica de la

descripción que comprende aproximadamente 375 mg de retifanlimab de modo que la concentración de retifanlimab sea aproximadamente 25 mg/ml por vial. En otra modalidad, dichos viales contienen aproximadamente 20 ml de una composición farmacéutica de la descripción que comprende aproximadamente 500 mg de retifanlimab de modo que la concentración de retifanlimab sea aproximadamente 25 mg/ml por vial. Se apreciará que dichos viales pueden comprender un volumen de sobrellenado de dicha composición farmacéutica de la descripción para garantizar un volumen suficiente para la extracción de 10 ml (250 mg), 15 ml (375 mg) y 20 ml (500 mg) de retifanlimab para entrega de dosis.

[97] Además, también se pueden incluir en el paquete o kit farmacéutico de la descripción uno o más agentes profilácticos o terapéuticos útiles para el tratamiento de una enfermedad. Opcionalmente asociado con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana. Opcionalmente asociada con dicho(s) recipiente(s) hay una etiqueta del producto que describe la(s) indicación(es) y/o instrucciones para la preparación y administración de una solución de dosificación que comprende la composición de retifanlimab.

[98] La presente descripción provee kits que comprenden

una composición farmacéutica de la descripción que se puede usar en los métodos de la descripción. En dichos kits, la composición farmacéutica de la descripción generalmente se envasa en recipientes herméticamente cerrados, tales como ampollas, viales, bolsitas u otros recipientes adecuados, por ejemplo que pueden indicar la cantidad de componente(s) contenidos en ellos. El recipiente puede estar formado por cualquier material farmacéuticamente aceptable, tal como vidrio, resina, plástico u otro material adecuado. En una modalidad, el recipiente es un vial de vidrio de silicato de boro. En otra modalidad, el recipiente es un vial de vidrio de silicato de boro USP Tipo I de dosis única de 10 ml. En otra modalidad, el recipiente de 10 ml contiene aproximadamente 250 mg de retifanlimab en un volumen de 10 ml. En otra modalidad, el recipiente es un vial de vidrio de silicato de boro USP Tipo I de dosis única de 20 ml. En otra modalidad, el recipiente de 20 ml contiene aproximadamente 375 mg de retifanlimab en un volumen de 15 ml. En otra modalidad, el recipiente de 20 ml contiene aproximadamente 500 mg de retifanlimab en un volumen de 20 ml. En una modalidad, el recipiente se llena asépticamente. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la descripción que comprenden dichos kits se suministran como soluciones líquidas. Dichas soluciones líquidas se pueden almacenar entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C en los recipientes originales hasta que estén listas para ser administradas. Sin embargo, estas

soluciones se pueden almacenar a temperatura ambiente (~25°C) durante cortos períodos de tiempo. En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas tienen una vida útil de al menos aproximadamente 18 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas tienen una vida útil de al menos aproximadamente 24 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas tienen una vida útil de aproximadamente 36 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas de la descripción tienen una vida útil de al menos aproximadamente 48 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas de la descripción tienen una vida útil de al menos aproximadamente 60 meses entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En otras modalidades, dichas composiciones farmacéuticas de la descripción tienen una vida útil de al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 25°C. En otras modalidades, dichas composiciones farmacéuticas de la descripción tienen una vida útil de al menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 25°C. El kit puede comprender además uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos útiles para el tratamiento del cáncer, en uno o más recipientes; y/o el kit puede comprender además uno o más anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos citotóxicos, que se unen a uno o más antígenos cancerosos asociados con el cáncer. En

determinadas modalidades, el otro agente profiláctico o terapéutico es un quimioterapéutico. En otras modalidades, el agente profiláctico o terapéutico es un terapéutico biológico u hormonal.

[99] En una modalidad, un kit de la descripción comprende:

a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 30 mM de acetato, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.02 mg /ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5; y opcionalmente

b) instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[100] En una modalidad, un kit de la presente descripción comprende:

a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 7.5 mM a aproximadamente 20 mM de acetato, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5; y opcionalmente

b) instrucciones para la administración de la

composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[101] En una modalidad, un kit de la presente descripción comprende:

a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 9 mM a aproximadamente 11 mM de acetato, de 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80, y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7; y opcionalmente

b) instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[102] En una modalidad, dicho recipiente puede comprender aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 10 mM de acetato, 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, dicho recipiente puede comprender aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 10 mM de acetato, 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de 4.8 a 5.4.

[103] En una modalidad, un kit de la presente descripción comprende:

a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo de aproximadamente

10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.35 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.80 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.02 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5; y opcionalmente

b) instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[104] En una modalidad, un kit de la presente descripción comprende:

a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 0.3 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.80 mg/ml a aproximadamente 2.0 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 0.6 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 6.5; y opcionalmente

b) instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[105] En una modalidad, un kit de la presente descripción comprende:

a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, de 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7; y opcionalmente

b) instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[106] En una modalidad, un kit de la descripción comprende:

a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica, la composición comprendiendo de aproximadamente 22.5 mg/ml a aproximadamente 27.5 mg/ml de retifanlimab, de aproximadamente 0.16 mg/ml a aproximadamente 0.20 mg/ml de ácido acético glacial, de aproximadamente 0.86 mg/ml a aproximadamente 1.1 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, de 76 mg/ml a aproximadamente 104 mg/ml de sacarosa, de aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 0.53 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.7; y opcionalmente

b) instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que la necesita.

[107] En una modalidad, dicho recipiente puede comprender

aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 0.18 mg/ml de ácido acético glacial, aproximadamente 0.95 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5.1. En otra modalidad, dicho recipiente puede comprender aproximadamente 25 mg/ml de retifanlimab, aproximadamente 0.18 mg/ml de ácido acético glacial, aproximadamente 0.95 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, aproximadamente 90 mg/ml de sacarosa, aproximadamente 0.1 mg/ml de PS80 y agua, en donde la composición tiene un pH de 4.8 a 5.4.

[108] El agua en dichas composiciones, recipientes y kits de la descripción puede ser agua destilada estéril, no pirógena y puede ser agua para inyección, USP o equivalente.

[109] En una modalidad, los kits farmacéuticos de la descripción pueden incluir material de instrucciones. El material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede indicar que la composición farmacéutica provista debe administrarse en combinación con un agente adicional que puede proveerse en el mismo kit farmacéutico o en un kit farmacéutico separado. Dicho material de instrucciones puede indicar que la composición farmacéutica provista debe administrarse una vez aproximadamente cada 2 semanas, una vez aproximadamente cada 3 semanas, una vez aproximadamente cada 4 semanas o más o menos frecuentemente a intervalos regulares o irregulares. Dicho material de

instrucciones puede indicar que un recipiente proporcionado de composición farmacéutica comprende aproximadamente 25 mg/ml (por ejemplo, 250 mg/10 ml; 375 mg/15 ml; o 500 mg/20 ml) de retifanlimab. Dicho material de instrucciones puede indicar que la composición farmacéutica provista debe administrarse a una dosis de tratamiento basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg o a una dosis fija de aproximadamente 375 mg, aproximadamente 500 mg o aproximadamente 750 mg. Dicho material de instrucciones puede indicar que la composición farmacéutica provista debe diluirse (por ejemplo, en cloruro de sodio al 0.9% o D5W) antes de la administración. El material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede combinar cualquier conjunto de dicha información (por ejemplo, puede indicar que una composición farmacéutica de retifanlimab debe diluirse en cloruro de sodio al 0.9% o D5W y administrarse a una dosis de tratamiento basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg o en una dosis fija de aproximadamente 375 mg, aproximadamente 500 mg o aproximadamente 750 mg, y que dicha dosis debe administrarse una vez aproximadamente cada 2 semanas; una vez aproximadamente cada 3 semanas; aproximadamente cada 4 semanas, o más o menos frecuentemente a intervalos regulares o irregulares). Dicho material de instrucciones puede dar instrucciones sobre el modo de administración de la composición farmacéutica provista, por

ejemplo, que debe administrarse mediante infusión intravenosa (IV). El material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede dar instrucciones sobre la duración o el momento de dicha administración, por ejemplo, que la composición farmacéutica provista debe administrarse mediante infusión intravenosa (IV) durante aproximadamente 30 minutos, o durante aproximadamente 60 minutos, o por duraciones más largas o más cortas.

[110] En una modalidad, el material de instrucciones de los kits farmacéuticos de la descripción indica que la composición farmacéutica provista se diluye en cloruro de sodio al 0.9% para obtener una solución de dosificación. En otra modalidad, el material de instrucciones de los kits farmacéuticos de la descripción indica que la composición farmacéutica provista se diluye en D5W para obtener una solución de dosificación.

[111] En una modalidad, el material de instrucciones de los kits farmacéuticos de la descripción provee un método para administrar una composición farmacéutica de la descripción a un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende:

- a) diluir la composición farmacéutica en un recipiente en cloruro de sodio al 0.9% para obtener una solución de dosificación;

- b) invertir el recipiente para mezclar la solución diluida; y

- c) unir el recipiente que contiene la solución de

dosificación a un dispositivo para su administración al sujeto.

[112] En una modalidad, el material de instrucciones de los kits farmacéuticos de la descripción provee un método para administrar una composición farmacéutica de la descripción a un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende:

a) diluir la composición farmacéutica en un recipiente en D5W para obtener una solución de dosificación;

b) invertir el recipiente para mezclar la solución diluida; y

c) unir el recipiente que contiene la solución de dosificación a un dispositivo para su administración al sujeto.

[113] En una modalidad, el recipiente es una bolsa intravenosa que contiene cloruro de sodio al 0.9%. En otra modalidad, el contenedor es una bolsa intravenosa que contiene D5W.

[114] En una modalidad, la administración de la solución de dosificación es mediante infusión intravenosa (IV) durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 60 minutos.

[115] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción se diluye para obtener una dosis de tratamiento basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg de retifanlimab en la solución de dosificación. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción se diluye para obtener una dosis de tratamiento basada en el peso de

aproximadamente 10 mg/kg de retifanlimab en la solución de dosificación.

[116] En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción se diluye para obtener una dosis fija de aproximadamente 375 mg de retifanlimab en la solución de dosificación. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción se diluye para obtener una dosis fija de aproximadamente 500 mg de retifanlimab en la solución de dosificación. En otra modalidad, la composición farmacéutica de la descripción se diluye para obtener una dosis fija de aproximadamente 750 mg de retifanlimab en la solución de dosificación.

[117] El material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede dar instrucciones sobre el uso apropiado o deseado de la composición farmacéutica incluida, por ejemplo, indicando que la composición farmacéutica provista debe administrarse para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, en una cantidad profilácticamente eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz. Dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de glándula suprarrenal, cáncer asociado al SIDA, sarcoma alveolar de partes blandas, cáncer anal (incluido el carcinoma de células escamosas del canal anal (SCAC)), cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro y médula espinal, cáncer de mama (incluido el cáncer de mama HER2+ o cáncer de mama triple negativo (TNBC)), tumor del cuerpo carotídeo, cáncer de cuello

uterino (incluido el cáncer de cuello uterino relacionado con el HPV), condrosarcoma, cordoma, carcinoma de células renales cromóforas, carcinoma de células claras, cáncer de colon, cáncer colorrectal, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, ependimoma, cáncer de endometrio (incluido cáncer de endometrio no seleccionado, cáncer de endometrio con MSI alto, cáncer de endometrio dMMR y/o cáncer de endometrio positivo para mutación del dominio de exonucleasa de ADN polimerasa ϵ (POLE), sarcoma de Ewing, condrosarcoma mixoide extraesquelético, cáncer de vesícula biliar o de vías biliares (incluido colangiocarcinoma, cáncer de conductos biliares), cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ), enfermedad trofoblástica gestacional, tumor de células germinales, glioma, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello (incluidos, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)), una neoplasia maligna hematológica, un carcinoma hepatocelular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (incluidos carcinomas de células renales (RCC), RCC de células claras, RCC papilar y RCC cromóforo), leucemia (incluida la leucemia mieloide aguda), liposarcoma/tumor lipomatoso maligno, cáncer de hígado (incluido el carcinoma hepatocelular (HCC)), linfoma (incluido el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma no Hodgkin (NHL)), cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)), meduloblastoma, melanoma (incluido el

melanoma uveal), meningioma, mesotelioma (incluido el cáncer mesotelial de faringe), neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, tumor de paratiroides, cáncer pediátrico, tumor de la vaina del nervio periférico, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, cáncer de próstata (incluido el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración) (mCRPC)), melanoma uveal posterior, cáncer metastásico renal, tumor rabdoide, rabdomiosarcoma, sarcoma, cáncer de piel (incluido el carcinoma de células de Merkel), un tumor infantil de células pequeñas, redondas y azules (incluidos neuroblastoma y rabdomiosarcoma), sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer urotelial y cáncer de útero.

[118] El material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede indicar que dicha composición farmacéutica debe administrarse para un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cáncer anal, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, carcinoma de células renales cromóforas, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio., cáncer gástrico, cáncer de GEJ, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer metastásico renal, cáncer

de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer urotelial y un cáncer de útero.

[119] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer anal. En otra modalidad, el cáncer anal es SCAC.

[120] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de pulmón. En otra modalidad, el cáncer de pulmón es NSCLC.

[121] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de endometrio. En otra modalidad, el cáncer de endometrio es cáncer de endometrio con MSI alto, cáncer de endometrio dMMR y/o cáncer de endometrio positivo para mutación del dominio de exonucleasa POLE.

[122] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de piel. En otra modalidad, el cáncer de piel es carcinoma de células de Merkel.

[123] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica

que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. En otra modalidad, el cáncer de cabeza y cuello es SCCHN.

[124] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de próstata. En otra modalidad, el cáncer de próstata es mCRPC.

[125] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de riñón. En otra modalidad, el cáncer de riñón es un RCC. En otra modalidad, el cáncer de riñón es un RCC de células claras.

[126] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del melanoma.

[127] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer urotelial.

[128] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de células escamosas.

[129] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del glioma.

[130] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de cuello uterino.

[131] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de riñón.

[132] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento de un carcinoma de células renales cromóforas.

[133] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento de un cáncer metastásico renal.

[134] En una modalidad, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción indica que dicha composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento del cáncer de útero.

[135] El material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede indicar que la

composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento de dicho cáncer en el que dicho cáncer es un cáncer metastásico. En algunas modalidades, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede indicar que la composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento de dicho cáncer en el que dicho cáncer es un cáncer primario.

[136] En algunas modalidades, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede indicar que la composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento de dicho cáncer antes, durante o después de otro tratamiento para dicho cáncer. En ciertas de esas modalidades, dicho material de instrucciones puede indicar que la composición farmacéutica debe administrarse como una terapia neoadyuvante para el tratamiento de dicho cáncer. En otras de esas modalidades, dicho material de instrucciones puede indicar que la composición farmacéutica debe administrarse como terapia adyuvante para el tratamiento de dicho cáncer. En otras de esas modalidades, dicho material de instrucciones puede indicar que la composición farmacéutica debe administrarse como un componente de una terapia combinada para el tratamiento de dicho cáncer.

[137] En algunas modalidades, el material de instrucciones incluido de los kits farmacéuticos de la descripción puede indicar que la composición farmacéutica debe administrarse para el tratamiento de dicho cáncer que expresa PD-L1. El material

de instrucciones puede especificar además una medición y puntuación de expresión de PD-L1 particular, por ejemplo una puntuación de proporción tumoral (TPS) de $\geq 1\%$, o una puntuación positiva combinada (CPS) de ≥ 1 . El material de instrucciones puede especificar además que dicha puntuación de expresión de PD-L1 se determina mediante una prueba aprobada para su uso por una agencia reguladora (por ejemplo, aprobada por la FDA). Dichas pruebas se han descrito; por ejemplo, las pruebas aprobadas por la FDA se enumeran en el sitio web de la FDA: [fda.gov/CompanionDiagnostics](https://www.fda.gov/CompanionDiagnostics) e incluyen, por ejemplo, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; pruebas adicionales las describen Cheung et al., (2019), "Fit-For-Purpose PD-L1 Biomarker Testing For Patient Selection in Immuno-Oncology: Guidelines For Clinical Laboratories From the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP)." *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 27 (10):699-714.

[138] Las composiciones farmacéuticas de la descripción de la presente descripción se pueden proveer para el tratamiento, profilaxis y mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o infección administrando a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz de retifanlimab. En una modalidad, dichas composiciones farmacéuticas están sustancialmente purificadas (es decir, sustancialmente libres de sustancias que limitan su efecto o producen efectos secundarios no deseados) según se determina mediante cualquier método

adecuado. En otra modalidad, el sujeto es un animal, incluyendo un mamífero tal como un no primate (por ejemplo, bovino, equino, felino, canino, roedor, etc.) o un primate (por ejemplo, un mono tal como un mono cynomolgus, humano, etc.). En una modalidad, el sujeto es un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan aquí indistintamente.

[139] Los métodos de administración de una composición farmacéutica (es decir, una composición de retifanlimab) de la descripción incluyen, entre otros, administración parenteral (por ejemplo, intravenosa). En una modalidad, la composición farmacéutica (es decir, una composición de retifanlimab) de la descripción se administra por vía intravenosa. Las composiciones farmacéuticas de la descripción se pueden administrar junto con otros agentes farmacéuticamente activos, tales como agentes quimioterapéuticos, incluidos, entre otros, quimioterapéuticos antimetabolitos (incluido pemetrexed), quimioterapéuticos a base de platino (incluidos, por ejemplo, cisplatino y carboplatino) y quimioterapéuticos a base de taxanos (incluidos, por ejemplo, paclitaxel y nab-paclitaxel), agentes biológicos, incluidos, entre otros, anticuerpos, y moléculas similares a anticuerpos, incluidas aquellas que se unen a un antígeno canceroso. Dichos antígenos cancerosos incluyen, entre otros, 5T4, B7-H3, CD19, CD20, CD51, CD123, DR5, EGFR, EpCam, GD2, gpA33, HER2, ROR-1, TAG-72, VEGF-A y/o VEGFR2. Se han descrito numerosos anticuerpos y moléculas similares a anticuerpos que se unen a dichos antígenos

cancerosos e incluyen, entre otros, bevacizumab, cetuximab, enoblituzumab, flotetuzumab, margetuximab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab y otros.

[140] En una modalidad, la cantidad de la composición farmacéutica (es decir, una composición de retifanlimab) de la descripción se determina usando una dosis de retifanlimab basada en el peso. El término "dosis basada en el peso" como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad discreta de retifanlimab que se administrará por unidad de peso del paciente, por ejemplo miligramos de retifanlimab por kilogramos de peso corporal de un sujeto (mg/kg de peso corporal, abreviado en el presente documento como "mg/kg"). La dosis calculada se administrará en función del peso corporal del sujeto al inicio del estudio. Normalmente, un cambio significativo (por ejemplo, al menos aproximadamente más o menos un 10%) en el peso corporal con respecto al peso inicial o al peso estable establecido provocará un nuevo cálculo de la dosis. Se pueden administrar dosis únicas o múltiples.

[141] En determinadas modalidades, retifanlimab se administra a un sujeto que lo necesita en una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En determinadas modalidades, retifanlimab se administra a un sujeto que lo necesita en una dosis de aproximadamente 3 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg. Con respecto a las dosis basadas en el peso, el término "aproximadamente" pretende indicar un intervalo que es $\pm 10\%$ de una dosis citada, de modo que, por

ejemplo, una dosis de aproximadamente 10 mg/kg estará entre 9 mg/kg y 11 mg/kg.

[142] En una modalidad, la cantidad de la composición farmacéutica (es decir, una composición de retifanlimab) de la descripción se determina usando una dosis fija de retifanlimab. El término "dosis fija", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una dosis que es independiente del peso del paciente e incluye unidades físicamente discretas de retifanlimab que son adecuadas como una dosis unitaria para los sujetos a tratar; por ejemplo, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de retifanlimab (por ejemplo, calculada para producir un efecto terapéutico deseado) en asociación con un vehículo farmacéutico y, opcionalmente, en asociación con un agente adicional. Se pueden administrar dosis fijas únicas o múltiples.

[143] Retifanlimab se puede administrar como una dosis basada en el peso (p. ej., una dosis de mg/kg de peso del paciente) o como una dosis fija (p. ej., una dosis de 375 mg). Generalmente, se pueden usar dosis de retifanlimab (y opcionalmente otro agente farmacéuticamente activo) para proveer a un sujeto retifanlimab en cantidades terapéuticamente eficaces o cantidades profilácticamente eficaces. Como se usa en el presente documento, el término "dosis" se refiere a una cantidad específica de medicamento tomada al mismo tiempo. El término "dosis" se refiere a la administración de una cantidad específica y la frecuencia de

las dosis durante un período de tiempo específico; por tanto, el término dosificación incluye características cronológicas, tales como la periodicidad.

[144] Como se usa en el presente documento, "una cantidad terapéuticamente eficaz" de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción cuando se usa para el tratamiento de un cáncer es una cantidad que puede retardar la progresión del cáncer; reducir la cantidad de células cancerosas en fluidos (p. ej., sangre, células periféricas o fluidos linfáticos), tejidos u órganos (citotóxicos); permitir que la cantidad de células cancerosas permanezca relativamente constante (citostática); reducir el tamaño del tumor, inhibir la metástasis, inhibir el crecimiento del tumor y/o mejorar uno o más de los síntomas del cáncer. En el presente documento se proveen cantidades terapéuticamente eficaces de retifanlimab para su uso en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la descripción y/o pueden ser determinadas, por ejemplo, por un profesional de la salud teniendo en cuenta ciertos factores tales como el tipo de cáncer tratado, la vía de administración, la edad, el peso, la gravedad de los síntomas del sujeto y el patrón de respuesta del sujeto. Como se usa en el presente documento, una "cantidad profilácticamente eficaz" de retifanlimab en una composición farmacéutica de la descripción cuando se usa para la profilaxis de un cáncer es una cantidad que puede prevenir o reducir el riesgo de aparición o recurrencia del cáncer. Como se usa en

el presente documento, el tratamiento de un cáncer con las composiciones farmacéuticas, recipientes, kits o métodos de la descripción, por ejemplo, puede comprender, o puede comprender administrar, una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz de retifanlimab a un sujeto que lo necesite.

[145] En determinadas modalidades, retifanlimab se administra a un sujeto que lo necesita en una dosis fija de aproximadamente 375 mg. En determinadas modalidades, retifanlimab se administra a un sujeto que lo necesita en una dosis fija de aproximadamente 500 mg. En determinadas modalidades, retifanlimab se administra a un sujeto que lo necesita en una dosis fija de aproximadamente 750 mg. Con respecto a las dosis fijas, el término "aproximadamente" pretende indicar un intervalo que es $\pm 10\%$ de una dosis citada, de modo que, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 500 mg/kg estará entre 450 mg y 550 mg.

[146] Una dosis de las composiciones farmacéuticas de la descripción (es decir, una dosis de una composición de retifanlimab) se puede administrar a intervalos periódicos durante un período de tiempo suficiente para abarcar al menos 2 dosis, al menos 4 dosis, al menos 6 dosis, al menos 12 dosis, o al menos 24 dosis, o más de 24 dosis. Dicha administración de composiciones farmacéuticas de la descripción a intervalos periódicos durante un período de tiempo puede considerarse un "curso de tratamiento". Por ejemplo, se puede administrar una

dosis, por ejemplo, una vez cada dos semanas ("Q2W"), una vez cada tres semanas ("Q3W"), una vez cada cuatro semanas ("Q4W"), o durante periodos de tiempo más cortos o más largos. Dicha administración periódica puede continuar durante un periodo de tiempo, por ejemplo, entre aproximadamente 1 y 52 semanas, o durante más de aproximadamente 52 semanas. Dicho curso de tratamiento se puede dividir en incrementos, cada uno de los cuales se denomina aquí "ciclo", de intervalos más cortos variables, por ejemplo, entre 2 y 8 semanas, durante los cuales se administra un número determinado de dosis. La dosis y/o la frecuencia de administración pueden ser iguales o diferentes durante cada ciclo. Los factores que pueden influir en la dosis y el momento requeridos para tratar eficazmente a un sujeto incluyen, por ejemplo, la gravedad de la enfermedad o trastorno, la formulación, la vía de administración, los tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y la presencia de otras enfermedades en el tema. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede incluir un único tratamiento o puede incluir una serie de tratamientos.

[147] Un "régimen de dosificación" es una administración de dosificación en la que a un paciente se le administra una dosis predeterminada (o un conjunto de dichas dosis predeterminadas) con una frecuencia predeterminada (o un conjunto de dichas frecuencias) durante una periodicidad (o periodicidades) predeterminada. Un régimen de dosificación de

la descripción comprende la administración de una composición de retifanlimab de la descripción a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg administrado cada dos semanas. Otro régimen de dosificación de la descripción comprende la administración de una composición de retifanlimab de la descripción a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg administrados cada 2 semanas o cada 4 semanas. Otro régimen de dosificación de la descripción comprende la administración de una composición de retifanlimab de la descripción a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg administrada cada 2 semanas o cada 4 semanas. Otro régimen de dosificación de la descripción comprende la administración de una composición de retifanlimab de la descripción a una dosis fija de aproximadamente 375 mg administrados cada 3 semanas. Otro régimen de dosificación de la descripción comprende la administración de una composición de retifanlimab de la descripción en una dosis fija de aproximadamente 500 mg administrados cada 4 semanas. Otro régimen de dosificación de la descripción comprende la administración de una composición de retifanlimab de la descripción a una dosis fija de aproximadamente 750 mg administrados cada 4 semanas.

[148] Se contempla específicamente que, en ciertas modalidades de la descripción, la administración de la composición farmacéutica se produzca con una frecuencia o periodicidad predeterminada, o dentro de aproximadamente 1-3 días de dicho intervalo programado, de modo que la

administración se produzca 1-3 días antes, 1-3 días después o el día de una dosis programada, por ejemplo, una vez cada 3 semanas ($\pm$ 3 días). En dichas modalidades, la composición de retifanlimab de la descripción se puede administrar mediante infusión intravenosa. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción se administran en infusión intravenosa que puede ser una infusión intravenosa continua o una infusión intravenosa discontinua. En determinadas modalidades, la composición de retifanlimab de la descripción se administra mediante infusión intravenosa de acuerdo con cualquiera de los regímenes de dosificación de la descripción durante una duración de al menos aproximadamente 1 mes o más, al menos aproximadamente 3 meses o más, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 6 meses o más, o al menos aproximadamente 12 meses o más de aproximadamente 12 meses. Una duración del tratamiento de al menos aproximadamente 6 meses o más, o durante al menos aproximadamente 12 meses o más de aproximadamente 12 meses, o hasta que se observe una reducción o remisión de la enfermedad, enfermedad estable o toxicidad inmanejable. En determinadas modalidades, el tratamiento continúa durante un período de tiempo después de que se observa la reducción o la remisión de la enfermedad o la enfermedad estable. En determinadas modalidades, el tratamiento puede suspenderse debido a una enfermedad, evento adverso, etc., y se reanuda tras la resolución, reducción o mejora de dicha enfermedad, evento

adverso, etc.

[149] En ciertas modalidades de los métodos de la descripción, la composición farmacéutica (es decir, la composición de retifanlimab) se diluye en una bolsa de infusión que comprende un diluyente adecuado, por ejemplo, cloruro de sodio al 0.9% o D5W, para administración mediante infusión intravenosa. Dado que pueden producirse reacciones alérgicas o a la infusión, se puede usar premedicación para prevenir dichas reacciones a la infusión y se pueden observar precauciones para la anafilaxia durante la administración de anticuerpos. En una modalidad, la infusión intravenosa se administra al sujeto durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos o aproximadamente 120 minutos. En determinadas modalidades, la infusión intravenosa se administra al sujeto durante aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 60 minutos. En otras modalidades, la infusión intravenosa se administra al sujeto durante aproximadamente 30 minutos.

[150] Una solución de dosificación que comprende una composición farmacéutica (tal como una composición de retifanlimab de la descripción) es adecuada para administración intravenosa, por ejemplo por gravedad o usando una bomba de infusión estacionaria. Una composición de retifanlimab de la descripción se puede combinar con cloruro de sodio al 0.9% o

D5W para obtener una solución de dosificación de retifanlimab. En determinadas modalidades, la administración de la dosis terapéutica dura al menos 30 minutos o al menos 60 minutos.

[151] En algunas modalidades, se administra al paciente o sujeto una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En una modalidad, se administra al paciente o sujeto una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg. En otra modalidad, se administra al paciente o sujeto una dosis basada en el peso de aproximadamente 10 mg/kg. En otra modalidad específica, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg cada 2 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg cada 2 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 10 mg/kg cada 2 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg cada 3 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg cada 3 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 10 mg/kg cada 3 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg cada 4 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis basada en el peso de aproximadamente 10 mg/kg cada 4 semanas.

[152] En una modalidad, se administra al paciente o sujeto una dosis fija de aproximadamente 375 mg. En una modalidad, se administra al paciente o sujeto una dosis fija de aproximadamente 500 mg. En una modalidad, se administra al paciente o sujeto una dosis fija de aproximadamente 750 mg. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 375 mg cada 2 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 500 mg cada 2 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 750 mg cada 2 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 375 mg cada 3 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 500 mg cada 3 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 750 mg cada 3 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 375 mg cada 4 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 500 mg cada 4 semanas. En otras modalidades, se administra una dosis fija de aproximadamente 750 mg cada 4 semanas.

[153] En una modalidad, la administración de dichas dosis se realiza durante al menos aproximadamente 30 minutos o durante al menos aproximadamente 120 minutos. En otra modalidad, la administración de dichas dosis se realiza durante al menos aproximadamente 30 minutos o durante al menos aproximadamente 90 minutos. En otra modalidad, la administración de dichas dosis se realiza durante al menos

aproximadamente 30 minutos o durante al menos aproximadamente 60 minutos. En otra modalidad, la administración de la solución de dosificación de retifanlimab se realiza mediante infusión continua durante al menos aproximadamente 30 minutos. En otra modalidad, la administración de la solución de dosificación de retifanlimab se realiza mediante infusión continua durante al menos aproximadamente 60 minutos.

[154] Para formar una solución de dosificación, la composición farmacéutica (es decir, una composición de retifanlimab de la descripción) se puede agregar a un recipiente, tal como una bolsa intravenosa, que contenga, por ejemplo, 0.9% de cloruro de sodio o D5W (volumen nominal 100 ml o 250 ml). En una modalidad, la composición farmacéutica de la descripción se agita suavemente antes de agregarla a un recipiente que contiene cloruro de sodio al 0.9% o D5W. En una modalidad, el recipiente es una bolsa intravenosa. En una modalidad, la bolsa IV es una bolsa de cloruro de polivinilo (PVC), una bolsa de copolímero de poliolefina (polipropileno y polietileno), una bolsa de PVC que contiene ftalato de di-2-etihexilo (DEHP), una bolsa de poliolefina con revestimiento de poliamida o una bolsa de poliolefina con revestimiento de poliamida. Bolsa de etileno acetato de vinilo (EVA). En una modalidad, se usa un filtro en línea durante la administración. En una modalidad, el filtro tiene un tamaño de poro de 0.2 μm , 5 μm o 15 μm . En otra modalidad, se usa un filtro de línea de tamaño de poro de 0.2 μm . En otra modalidad, el filtro es un

filtro de fluoruro de polivinilideno o de acetato de celulosa. En otra modalidad, el filtro es un filtro de polietersulfona (PES). En algunas modalidades, el volumen deseado de la composición farmacéutica de la descripción se agrega a la bolsa intravenosa y se puede, por ejemplo, invertir suavemente para mezclar la solución de dosificación.

[155] En una modalidad, la solución de dosificación preparada se usa inmediatamente. En otra modalidad, la solución de dosificación preparada se almacena a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 6 horas o a aproximadamente 2-8°C durante hasta aproximadamente 24 horas. En otra modalidad, la solución de dosificación preparada que se almacena a aproximadamente 2-8°C durante hasta aproximadamente 24 horas se almacena a temperatura ambiente durante un período de equilibrio de 4 horas antes de la administración.

[156] Las composiciones farmacéuticas, recipientes y kits de la descripción se pueden usar en métodos para el tratamiento de un cáncer y, en determinadas modalidades, para el tratamiento de un cáncer que expresa PD-L1, por ejemplo en una cantidad terapéuticamente eficaz o en una cantidad profilácticamente eficaz. En algunas modalidades, los métodos de la descripción comprenden el paso de administrar una composición farmacéutica de la descripción a un sujeto que la necesita para el tratamiento del cáncer, por ejemplo en una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. En algunas modalidades, los cánceres

que se van a tratar con composiciones farmacéuticas, recipientes y kits de la descripción se seleccionan del grupo que consiste en: cáncer de glándula suprarrenal, cáncer asociado al SIDA, sarcoma alveolar de partes blandas, cáncer anal (incluido el carcinoma de células escamosas del canal anal (SCAC)), cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro y médula espinal, cáncer de mama (incluido el cáncer de mama HER2+ o cáncer de mama triple negativo (TNBC)), tumor del cuerpo carotídeo, cáncer de cuello uterino (incluido el cáncer de cuello uterino relacionado con el HPV), condrosarcoma, cordoma, carcinoma de células renales cromóforas, carcinoma de células claras, cáncer de colon, cáncer colorrectal, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, ependimoma, cáncer de endometrio (incluido cáncer de endometrio no seleccionado, cáncer de endometrio con MSI alto, cáncer de endometrio dMMR y/o cáncer de endometrio positivo para mutación del dominio de exonucleasa de ADN polimerasa ϵ (POLE)), sarcoma de Ewing, condrosarcoma mixoide extraesquelético, cáncer de vesícula biliar o de vías biliares (incluido colangiocarcinoma, cáncer de conductos biliares), cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ), enfermedad trofoblástica gestacional, tumor de células germinales, glioma, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello (incluidos, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)), una neoplasia maligna hematológica, un carcinoma hepatocelular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (incluidos carcinomas de

células renales (RCC), RCC de células claras, RCC papilar y RCC cromóforo), leucemia (incluida la leucemia mieloide aguda), liposarcoma/tumor lipomatoso maligno, cáncer de hígado (incluido el carcinoma hepatocelular (HCC)), linfoma (incluido el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma no Hodgkin (NHL)), cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)), meduloblastoma, melanoma (incluido el melanoma uveal), meningioma, mesotelioma (incluido el cáncer mesotelial de faringe), neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, tumor de paratiroides, cáncer pediátrico, tumor de la vaina del nervio periférico, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, cáncer de próstata (incluido el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración) (mCRPC)), melanoma uveal posterior, cáncer metastásico renal, tumor rabdoide, rabdomiosarcoma, sarcoma, cáncer de piel (incluido el carcinoma de células de Merkel), un tumor infantil de células pequeñas, redondas y azules (incluidos neuroblastoma y rabdomiosarcoma), sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer urotelial y cáncer de útero.

[157] En una modalidad, una composición farmacéutica de la

descripción se va a usar para el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cáncer anal, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, carcinoma de células renales cromóforas, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, Cáncer GEJ, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer metastásico renal, cáncer de piel, cáncer urotelial y cáncer de útero.

[158] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer anal. En otra modalidad, el cáncer anal es SCAC.

[159] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón. En otra modalidad, el cáncer de pulmón es NSCLC.

[160] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de endometrio. En otra modalidad, el cáncer de endometrio es cáncer de endometrio con MSI alto, cáncer de endometrio dMMR y/o cáncer de endometrio positivo para mutación del dominio de exonucleasa POLE.

[161] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de piel. En otra modalidad, el cáncer de piel es carcinoma de células de Merkel.

[162] En una modalidad, una composición farmacéutica de la

descripción se usa para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. En otra modalidad, el cáncer de cabeza y cuello es SCCHN.

[163] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de próstata. En otra modalidad, el cáncer de próstata es mCRPC.

[164] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de riñón. En otra modalidad, el cáncer de riñón es un RCC. En otra modalidad, el cáncer de riñón es un RCC de células claras.

[165] En una modalidad, se usa una composición farmacéutica de la descripción para el tratamiento del melanoma.

[166] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer urotelial.

[167] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de células escamosas.

[168] En una modalidad, se usa una composición farmacéutica de la descripción para el tratamiento de glioma.

[169] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de cuello uterino.

[170] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de riñón.

[171] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento de un carcinoma de

células renales cromóforas.

[172] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento de un cáncer metastásico renal.

[173] En una modalidad, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento del cáncer de útero.

[174] En algunas modalidades, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento de dicho cáncer en el que dicho cáncer es un cáncer metastásico. En algunas modalidades, una composición farmacéutica de la descripción se usa para el tratamiento de dicho cáncer en el que dicho cáncer es un cáncer metastásico.

[175] En algunas de dichas modalidades, una composición farmacéutica de la descripción se usa como terapia neoadyuvante para el tratamiento de dicho cáncer. En algunas de dichas modalidades, una composición farmacéutica de la descripción se usa como terapia adyuvante para el tratamiento de dicho cáncer. En otras de tales modalidades, una composición farmacéutica de la descripción se usa como componente de una terapia combinada para el tratamiento de dicho cáncer.

[176] En determinadas modalidades, se usa una composición farmacéutica de la descripción para el tratamiento de dicho cáncer, en donde dicho cáncer expresa PD-L1. Se han descrito métodos y pruebas aprobados por agencias reguladoras para identificar un cáncer que expresa PD-L1 (ver, por ejemplo, sitio web de la FDA: fda.gov/CompanionDiagnostics, e incluyen,

por ejemplo, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; *Cheung et al.*, (2019), "Fit-For-Purpose PD-L1 Biomarker Testing For Patient Selection in Immuno-Oncology: Guidelines For Clinical Laboratories From the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP)." *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 27 (10):699-714).

Ejemplos

[177] Habiendo descrito ahora en general la descripción, la misma se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proveen a modo de ilustración y no pretenden ser limitativos de la presente descripción.

Ejemplo 1.

Desarrollo de una composición farmacéutica que contiene retifanlimab

[178] Se preparó una composición farmacéutica estable, libre de antioxidantes, que comprendía retifanlimab ("la composición de producto farmacéutico de retifanlimab (DP)") en una composición líquida en viales. Como se describe en el presente documento, retifanlimab comprende un dominio de unión a PD-1 que comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. La cadena ligera comprende un dominio variable (VL_{PD-1}) que comprende CDRL1, CDRL2 y CDRL3 de retifanlimab y la cadena pesada comprende un

dominio variable (VH_{PD-1}) que comprende CDRH1, CDRH2 y CDRH3 de retifanlimab.

1.1. Perfil del producto objetivo de una composición de Retifanlimab DP ilustrativa

[179] El perfil de producto objetivo de la composición de retifanlimab DP ilustrativa, para viales de 250 mg, 375 mg y 500 mg, se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Perfil de producto objetivo de una composición de Retifanlimab DP ilustrativa (viales de 250 mg, 375 mg y 500 mg)

Atributo del producto	Objetivo
Forma de dosificación	Inyección: solución acuosa estéril
Contenido de proteína por vial	≥ 250 mg, ≥ 375 mg o ≥ 500 mg
Dosis	250 mg, 375 mg o 500 mg
Concentración de proteína	≥ 25 mg/mL
Vida útil	≥ 24 meses a 2-8°C
Degradantes/impurezas	Por debajo del umbral de seguridad
Agregados	<5%

1.2. Resumen del desarrollo de la composición del producto farmacéutico (DP) de retifanlimab ilustrativa

[180] Inicialmente, se eligió la concentración de proteína de 10 mg/mL para determinar los efectos del pH, los excipientes y el agente tensoactivo. La estabilidad del producto retifanlimab se evaluó bajo diferentes temperaturas de almacenamiento, estrés de agitación a temperatura ambiente y condiciones de congelación y descongelación. Una vez que se

seleccionó el regulador de pH de formulación óptimo, se evaluó la estabilidad del producto de retifanlimab a 25 mg/ml bajo diferentes temperaturas de almacenamiento, estrés de agitación a temperatura ambiente y en condiciones de congelación y descongelación.

[181] En estos estudios, retifanlimab se formuló sin el uso de antioxidantes (p. ej., histidina, metionina). La estabilidad de retifanlimab se comparó entre pH 5 (regulador de pH de acetato de sodio 10 mM) y pH 6 (regulador de pH de fosfato 10 mM) en presencia de sacarosa, cloruro de sodio y polisorbato 80 (PS80). Como se describe a continuación, retifanlimab precipitó y formó partículas visibles en regulador de pH de fosfato de sodio a pH 6 incluso en presencia de estabilizadores. Se observó que retifanlimab era más estable en regulador de pH acetato a pH 5 frente a diferentes condiciones de estrés y la presencia de sacarosa estabilizó aún más la proteína. Así, en este ejemplo, se seleccionó regulador de pH de acetato de sodio 10 mM (ácido acético glacial 3 mM, acetato de sodio 7 mM) pH 5 como regulador de pH de formulación para un mayor desarrollo.

[182] Para lograr una tonicidad adecuada para la administración intravenosa (iv), se evaluó la influencia del osmolito no iónico sacarosa solo y en combinación con el osmolito iónico cloruro de sodio sobre retifanlimab en esta formulación farmacéutica ilustrativa. También se evaluó la adición de un agente tensoactivo, PS80, para determinar si se

mejoraba la estabilidad. De acuerdo con los resultados del estudio, se seleccionó 9% de sacarosa, 0.01% de polisorbato 80 en acetato de sodio 10 mM (también denominado en el presente documento 10 mM de acetato) pH 5 como regulador de pH de formulación para evaluación adicional en este ejemplo. Los estudios y resultados se describen con más detalle a continuación.

1.3. Evaluación de la estabilidad de una concentración de proteína de 10 mg/ml

1.3.1. Estudio de congelación y descongelación

[183] Se realizó un estudio de congelación/descongelación para evaluar el impacto de la congelación a -80°C y la descongelación a 25°C durante cinco ciclos sobre la estabilidad de retifanlimab en las cuatro formulaciones ilustrativas seleccionadas. Las muestras se analizaron al inicio y después de 1, 3 y 5 ciclos para determinar la apariencia, las partículas subvisibles mediante conteo de partículas líquidas de alta precisión ("HIAC"), cromatografía líquida de alta resolución con exclusión de tamaño ("SE-HPLC") y dodecilsulfato de sodio para electroforesis capilar ("CE-SDS") reducido o no reducido. La apariencia de las soluciones en todas las condiciones fue una solución transparente e incolora sin partículas visibles. Los resultados analíticos adicionales se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados del estudio de ciclos de congelación y descongelación para HIAC, SE-HPLC y resultados de CE-SDS reducido y no reducido para una solución de retifanlimab de 10 mg/ml en 10 mM de acetato, pH 5*

Pruebas	9% de sacarosa	9% de sacarosa, 0.01% de PS80	50 mM de NaCl, 6% de sacarosa	50 mM de NaCl, 6% de sacarosa, 0.01% de PS80
Tamaño de partícula	Conteo de partículas acumulativo/mL			
Inicial				
≥2 µm	16,305	6,238	124,760	3,105
≥5 µm	638	505	10,096	267
≥10 µm	114	67	1,336	57
≥25 µm	0	0	0	10
5 ciclos				
≥2 µm	36,152	2,467	49,332	129,124
≥5 µm	16,829	248	4,952	1,981
≥10 µm	10,038	57	1,144	105
≥25 µm	1,552	0	0	10
SE-HPLC	% HMWS			
Inicial	2.3	2.3	2.4	2.4
Ciclo 1	2.4	2.3	2.4	2.4
Ciclo 3	2.5	2.3	2.5	2.4
Ciclo 5	2.6	2.3	2.5	2.2
CE -SDS reducido	% de pico principal (HC + LC)			
Inicial	96.7	96.6	96.3	97.7
Ciclo 5	97.5	96.7	97.5	97.1
CE -SDS no reducido	% de pico principal (%)			
Inicial	98.4	98.3	98.0	97.3
Ciclo 5	97.6	97.8	97.8	97.0

* Abreviaturas usadas en la Tabla 2: HMWS = especie de alto peso molecular; HC= cadena pesada; LC= cadena ligera.

[184] Los resultados obtenidos muestran que se formaron significativamente más partículas subvisibles en ausencia de PS80 en la condición de sacarosa sola después de múltiples congelaciones y descongelaciones y la presencia de PS80 dio como resultado una reducción significativa de las partículas subvisibles. Sin embargo, en presencia de cloruro de sodio 50 mM con o sin PS80, se observaron más partículas subvisibles en las condiciones iniciales y después de 5 ciclos de congelación y descongelación. No se observaron cambios significativos en las especies de HMW ni en la pureza mediante CE-SDS reducido y no reducido después de cinco ciclos de congelación/descongelación para cualquiera de las cuatro formulaciones. A partir del estudio de congelación/descongelación, de 9% de sacarosa, 0.01% de PS80, 10 mM de acetato, pH 5 fue la más estable de las formulaciones ilustrativas de retifanlimab.

1.3.2. Estudio de agitación

[185] Se realizó un estudio de agitación a 250 rpm a 25°C durante 5 días para evaluar la estabilidad en las cuatro formulaciones ilustrativas durante la selección. Las muestras se analizaron a T=0 (sin agitación), 1, 3 y 5 días para HIAC, SE-HPLC, CE-SDS reducido y no reducido. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados del estudio de agitación para HIAC, SE-HPLC y CE-SDS reducido y no reducido para una solución

de retifanlimab de 10 mg/ml en 10 mM de acetato, pH 5*

Pruebas	9% de sacarosa	9% de sacarosa 0.01% de PS80	50 mM de NaCl 6% de sacarosa	50 mM de NaCl, 6% de sacarosa 0.01% de PS80
Tamaño de partícula	Conteo de partículas acumulativo/mL			
Inicial(Sin agitación)				
≥2 µm	16,305	6238	124,760	3,105
≥5 µm	638	505	10,096	267
≥10 µm	114	67	1,336	57
≥25 µm	0	0	0	10
Agitado durante 5 días				
≥2 µm	4,286	4,229	84,572	2,905
≥5 µm	238	486	9,716	248
≥10 µm	0	124	2476	77
≥25 µm	0	10	192	0
SE-HPLC	% HMWS			
Inicial(sin agitación)	2.3	2.3	2.4	2.4
T=1 día	2.2	2.2	2.2	2.2
T=3 días	2.0	2.0	2.2	2.2
T=5 días	2.0	2.0	2.0	2.1
CE reducido	% de pico principal (HC +LC)			
Inicial(sin agitación)	96.7	96.6	96.3	97.7
T=5 días	97.3	96.9	97.1	97.3
CE no reducido	% de pico principal (%)			
Inicial(sin agitación)	98.4	98.3	98.0	97.3
T=5 días	96.3	96.8	98.5	96.3

* Abreviaturas usadas en la Tabla 3: HMWS = especie de alto peso molecular; HC= cadena pesada; LC= cadena ligera.

[186] El contenido de partículas subvisibles fue mayor en la condición de sacarosa sola (sin PS80) en comparación con la condición de sacarosa más PS80 en el momento inicial. El

contenido de partículas subvisibles aumentó significativamente en presencia de cloruro de sodio y ausencia de PS80. La presencia de PS80 en condiciones de sal redujo las partículas subvisibles y los niveles fueron comparables a los iniciales y después de 5 días de agitación. No se observaron cambios significativos en las especies de HMW ni en la pureza mediante CE-SDS reducido y no reducido después de cinco días de agitación para cualquiera de las cuatro formulaciones.

1.3.3. Estudio térmico acelerado y estresado

[187] Retifanlimab en las cuatro composiciones de acetato ilustrativas de 10 mg/ml se almacenó en una condición acelerada de 25°C y en una condición estresada de 40°C durante tres semanas. Las muestras se analizaron en los puntos de tiempo inicial, 1, 2 y 3 semanas para determinar su apariencia y SE-HPLC para determinar la estabilidad. El análisis de apariencia mostró que todas las muestras eran soluciones transparentes e incoloras sin partículas visibles en todo momento. Los resultados de SE-HPLC para condiciones aceleradas y estresadas se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de SE-HPLC para una solución de 10 mg/ml en 10 mM de acetato, pH 5 en condiciones aceleradas y estresadas*

Pruebas	9% de sacarosa	9% de sacarosa, 0.01% de PS80	50 mM de NaCl, 6% de sacarosa	50 mM de NaCl, 6% de sacarosa, 0.01% de PS80
SE-HPLC	% HMWS			
Inicial	2.3	2.3	2.4	2.4
T= 1w a 25°C	1.8	1.8	1.8	1.8
T= 2w a 25°C	1.6	1.6	1.6	1.7
T= 3w a 25°C	1.6	1.6	1.6	1.6
T= 1w a 40°C	1.3	1.3	1.5	1.5
T= 2w a 40°C	1.4	1.5	1.8	1.8
T= 3w a 40°C	1.6	1.6	2.0	2.1

* Abreviaturas usadas en la Tabla 4: T=tiempo; w= semana; HMWS=especie de alto peso molecular.

[188] Los resultados muestran que las cuatro composiciones de acetato fueron estables durante 3 semanas a 25°C; sin embargo, las especies HMW de retifanlimab se formaron más rápidamente cuando se almacenaron a 40°C en presencia de cloruro de sodio en comparación con las formulaciones en ausencia de cloruro de sodio. Estos resultados demuestran un buen perfil de estabilidad en condiciones de estrés como evidencia adicional de que 9% de sacarosa, 0.01% de PS80 en 10 mM de acetato, pH 5, es un regulador de pH de formulación adecuado para retifanlimab.

[189] Se evaluó retifanlimab en 10 mM de acetato, 9% de sacarosa y 0.01% de PS80 como una composición de DP adecuada y se evaluaron muestras almacenadas del estudio de estabilidad acelerada (25°C) para determinar si se observó algún cambio en la heterogeneidad de la carga después de 1 mes de almacenamiento. El cIEF que se muestra en la Tabla 5 confirma

el perfil de estabilidad de la variante de carga aceptable.

Tabla 5: Resultados cIEF para una solución de 10 mg/ml en 10 mM de acetato, pH 5 en condiciones aceleradas y estresadas*

Pruebas	9% de sacarosa, 0.01% de PS80		
	%AV	%MCP	%BV
Inicial	24.0	71.2	4.8
T= 1M a 25°C	24.6	70.0	5.4

* Abreviaturas usadas en la Tabla 5: T=tiempo; M=mes; AV=Variantes de carga ácida; MCP=Pico de carga principal; BV=Variantes de carga básica.

1.4. Evaluación de la estabilidad a la concentración de proteína seleccionada (25 mg/mL)

[190] Se seleccionó una concentración de proteína de 25 mg/ml según la dosis clínica planificada para los estudios de aumento y expansión de dosis durante los primeros estudios clínicos, así como la conveniencia de manejar menos volumen con una mayor concentración de proteína y la acomodación de un tamaño de vial más pequeño para una concentración determinada. Por lo tanto, la estabilidad de la composición de DP ilustrativa (10 mM de acetato, pH 5, 9% de sacarosa, polisorbato 80 al 0.01%, pH 5.1) se evaluó a 25 mg/ml de manera similar a los estudios de 10 mg/ml. Los estudios realizados

incluyeron un estudio de congelación/descongelación (congelación a -80°C y descongelación a 25°C durante cinco ciclos; Tabla 6), un estudio de agitación (250 rpm a 25°C durante 5 días; Tabla 7) y un estudio de almacenamiento acelerado (condiciones de almacenamiento acelerado a 25°C durante 1 mes; Tabla 8).

Tabla 6: Resultados del estudio de congelación y descongelación para partículas subvisibles, SE-HPLC, CE y ciEF a 25 mg/ml de Retifanlimab*

Estudio	Conteo de partículas subvisibles (conteo/mL)				SE-HPLC		CE		ciEF		
	Tamaño de partícula				M	HMW	No R	R	AV	MCP	BV
	≥ 2 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm	%		%	%	%	%	%
Inicial	339	25	11	2	98.8	1.1	97.2	95.3	23.4	71.7	4.9
F/T 1 ciclos	NT	NT	NT	NT	98.6	1.3	97.5	95.3	23.2	72.0	4.8
F/T 3 ciclos	NT	NT	NT	NT	NT	NT	97.2	94.4	25.1	69.8	5.0
F/T 5 ciclos	884	119	35	6	98.7	1.3	97.4	94.9	23.7	71.6	4.7

Tabla 7: Resultados del estudio de agitación para partículas subvisibles, SE-HPLC, CE y ciEF a 25 mg/ml de Retifanlimab*

Estudio	Conteo de partículas subvisibles (conteo/mL)				SE-HPLC		CE		cIEF		
	Tamaño de partícula				M	HMW	No R	R	AV	MCP	BV
	≥ 2 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm	%		%	%	%	%	%
Inicial (sin agitación)	339	25	11	2	98.8	1.1	97.2	95.3	23.4	71.7	4.9
Agitación T=1 día	NT	NT	NT	NT	97.0	1.6	97.2	95.0	25.2	69.8	5.1
Agitación T=3 día	NT	NT	NT	NT	NT	NT	97.2	95.8	25.5	69.7	4.9
Agitación T=5 día	202	36	18	4	98.4	1.6	97.2	95.0	24.1	70.5	5.3

Tabla 8: Partícula subvisible, SE-HPLC, CE y cIEF a 25 mg/ml de Retifanlimab durante el almacenamiento a 25°C*

Estudio	Conteo de partículas subvisibles (conteo/mL)				SE-HPLC		CE		cIEF		
	Tamaño de partícula				M	HMW	No R	R	AV	MCP	BV
	≥ 2 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm	%		%	%	%	%	%
Inicial	339	25	11	2	98.8	1.1	97.2	95.3	23.4	71.7	4.9
T= 1M a 25°C	192	28	12	1	98.5	1.4	NT	NT	25.5	69.2	5.2

* Abreviaturas usadas en las Tablas 6-8:
CE=electroforesis capilar; M=monómero; HMW=especies de alto peso molecular; No R=no reducido; R=reducido; T=tiempo; 1M=1 mes; M=monómero; AV=variantes ácidas; BV=variantes básicas; MCP=pico de carga principal; F/T=congelación/descongelación.

[191] Como se muestra en las Tablas 6 a 8, la formulación no demostró un aumento significativo de partículas subvisibles mediante el análisis de oscurecimiento de la luz HIAC. Además, no se observaron cambios significativos en las especies de HMW mediante SE-HPLC, fragmentos mediante CE-SDS reducido y no

reducido y heterogeneidad de carga mediante cIEF. Los resultados demuestran una estabilidad aceptable de 25 mg/ml de retifanlimab en la formulación.

[192] Se formuló una composición de retifanlimab DP a 25 mg/ml de retifanlimab en acetato de sodio 10 mM (0.95 mg/ml de acetato de sodio trihidratado, 0.18 mg/ml de ácido acético glacial), 90 mg/ml de sacarosa y 0.1 mg/ml de polisorbato 80, a pH 5.1. Los componentes de la composición de retifanlimab DP seleccionada se muestran a continuación en la Tabla 9. La composición de retifanlimab DP se proveyó en viales de silicato de boro Tipo 1 de 10 ml o 20 ml como se muestra en la Tabla 9: 250 mg/10 ml (vial de 10 ml), 375 mg/15 ml (vial de 20 ml) o 500 mg/20 ml (vial de 20 ml).

Tabla 9: Composición de Retifanlimab DP (viales de 250 mg, 375 mg y 500 mg)

Componentes	Composición de DP	Cantidad			
		Cada mL	10 mL/vial	15 mL/vial	20 mL/vial
Anticuerpo monoclonal Retifanlimab	25 mg/mL en regulador de pH de la formulación	25 mg	250 mg	375 mg	500 mg
Ácido acético glacial	0.18 mg/mL	0.18mg	1.8 mg	2.7 mg	3.6 mg
Acetato de sodio trihidratado [^]	0.95 mg/mL	0.95 mg	9.5 mg	14.25 mg	19 mg
Sacarosa	90 mg/mL	90 mg	900 mg	1350 mg	1800 mg
Polisorbato 80 ("PS80")	0.10 mg/mL	0.10 mg	1.0 mg	1.5 mg	2 mg
Agua para inyección	C.S. para 1 mL	C.S. para volumen	C.S. para volumen	C.S. para volumen	C.S. para volumen

[^] se apreciará que se pueden usar acetato de sodio

monohidratado y/o acetato de sodio anhidro y/o acetato de sodio trihidratado en las cantidades necesarias para obtener una concentración final de aproximadamente 7 mM de acetato (por ejemplo, 0.57 mg/ml de acetato de sodio anhidro, o 0.7 mg/ml de acetato de sodio monohidratado)

1.5. Estudio de solidez y caracterización de la composición de retifanlimab mediante el diseño de experimentos [193] Luego se realizó un estudio de Diseño de Experimentos (DoE) para verificar la solidez de la composición de retifanlimab DP ilustrativa para su uso y para desarrollar una estrategia de control para un proceso de fabricación de la composición de retifanlimab DP. El estudio DoE se usó para demostrar la solidez de la composición de Retifanlimab DP ilustrativa en una variedad de parámetros de composición más allá de la composición objetivo, y la composición de retifanlimab DP se evaluó a la temperatura de almacenamiento recomendada de 2-8°C durante 24 meses y a una condición de temperatura acelerada de 25°C durante 6 meses.

[194] Se investigaron intervalos de cinco parámetros de composición como se muestra en la Tabla 10 y la Tabla 11. Además de todas las formulaciones diseñadas para el diseño del estudio del DoE (F1-F16), se evaluaron las formulaciones de punto central (F9 y F16) y las formulaciones de concentración de proteína bajas (21 mg/mL, F1, F4, F6, F7, F12 y F15) y altas (29 mg/mL, F2, F3, F5, F8, F13 y F14). Se pretendía que todos

los parámetros de formulación evaluados en este estudio estuvieran más allá de los límites superior e inferior de sus respectivas concentraciones durante la fabricación. Por ejemplo, el intervalo para PS80 se varió de 0.02 mg/ml a 0.53 mg/ml. En este caso particular, los valores que se probaron fueron sustancialmente más amplios que el intervalo deseado durante la fabricación. El pH del estudio del DoE se evaluó entre pH 4.5 y pH 5.7. El intervalo de concentración de proteínas evaluado fue el objetivo $\pm$ 15%.

Tabla 10: Formulación objetivo e intervalos de estudio de DoE evaluados

Parámetro	Valor objetivo	Intervalo de estudio del DoE
Concentración de proteína	25 mg/mL	21-29 mg/mL
Concentración combinada de acetato (ácido acético y acetato de sodio trihidratado)	10 mM	5-25 mM
pH	5.1	4.5-5.7
Sacarosa	90 g/L	76-104 g/L
PS80	0.1 g/L	0.02-0.53 g/L

Tabla 11: Diseño experimental factorial fraccionado para el estudio de solidez de la formulación de retifanlimab

Formulation No.	Sacarosa (g/L)	pH	PS80 (g/L) ^a	Concentración de proteína (g/L)	Concentración de sal de regulador de pH (mM)
F1	76	4.5	0.19	21	10
F2	76	4.5	0.51	29	10

F3	76	5.7	0.25	29	10
F4	76	5.7	0.53	21	10
F5	104	4.5	0.21	29	10
F6	104	4.5	0.46	21	10
F7	104	5.7	0.18	21	10
F8	104	5.7	0.53	29	10
F9	90	5.1	0.08	25	10
F10	90	5.1	0.43	25	5
F11	90	5.1	0.41	25	25
F12	76	4.5	0.03	21	10
F13	76	5.7	0.03	29	10
F14	104	4.5	0.02	29	10
F15	104	5.7	0.03	21	10
F16	90	5.1	0.08	25	10

^a Se enumeran las concentraciones reales de PS80, que se cuantificaron después de preparar las formulaciones.

[195] Después de que las formulaciones designadas se prepararon mediante filtración de flujo tangencial, se evaluó la estabilidad del producto hasta por 48 meses en las condiciones de almacenamiento a largo plazo previstas (2-8°C) y durante 6 meses en condiciones aceleradas (25°C) (ver Ejemplo 3).

[196] En cada momento, el impacto de las variables de formulación en la calidad del producto farmacéutico se evaluó mediante los siguientes ensayos: apariencia visual, cromatografía de alta resolución de exclusión por tamaño (SE-HPLC), enfoque isoelectrico capilar (cIEF), concentración de proteína (Abs 280), sub-conteo de partículas visibles (HIAC), pH y ELISA de unión a PD-1.

[197] La significancia estadística de cada variable de formulación sobre la calidad del producto se evaluó mediante la

modalidad de un análisis multivariado (MVA). Se generaron perfiladores de predicción para comprender la relación entre los parámetros de formulación individuales y la calidad del producto, así como la importancia de cada factor de formulación.

1.5.1. Resultados del estudio de estabilidad de la solidez de la formulación mediante el diseño del experimento [198] El diseño experimental y el análisis estadístico permiten comprender la relación entre los atributos de calidad del producto y los parámetros de formulación elegidos, así como las condiciones de almacenamiento. En la Figura 1 se muestran los perfiladores de predicción para las muestras de formulación almacenadas a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ y 25°C durante 6 meses. Los resultados del estudio de estabilidad de la solidez de la formulación para diferentes atributos de calidad del producto se analizan en las secciones siguientes.

1.5.1.1. Resultados de % de monómero, % de HMW y % de especies de LMW monitoreadas por SE-HPLC [199] Los estudios de SE-HPLC demostraron que tanto para el % de monómero (M) como para el % de HMW, las muestras formuladas almacenadas a $2-8^{\circ}\text{C}$ fueron estables durante 6 meses y la tendencia de los datos no mostró cambios importantes en la estabilidad. Para el contenido de monómero, no se detectó ninguna disminución por encima de 0.3% después de 6 meses de almacenamiento a $2-8^{\circ}\text{C}$, independientemente del nivel de pH. En

condiciones de almacenamiento acelerado a 25°C, la pureza del monómero mostró una caída de 0.1 a 2.6% en 6 meses. En consecuencia, el % de HMW aumentó entre un 0.1 y un 2.2% durante 6 meses en las 16 formulaciones.

[200] Estos datos de estabilidad demuestran que las variaciones en el pH, los excipientes y las condiciones del regulador de pH de la formulación de retifanlimab no producen cambios importantes, dentro de los intervalos evaluados, en el % de monómero, el % de HMW y el % de especies de LMW en función del tiempo de almacenamiento a la temperatura de almacenamiento de 2-8°C recomendada.

1.5.1.2. Cambios en la heterogeneidad de carga monitoreados por cIEF

[201] La heterogeneidad de carga de todas las formulaciones ilustrativas se monitoreó mediante cIEF midiendo las variantes ácidas ("AV"), el pico de carga principal ("MCP") y las variantes básicas ("BV").

[202] Dentro del intervalo de excipientes y condiciones de pH probados, el almacenamiento a la temperatura prevista (2-8°C) produce sólo cambios menores en la heterogeneidad de la carga, y no se encontró ningún impacto estadísticamente significativo de ninguno de los parámetros de la formulación en las variantes de carga para las formulaciones almacenadas a 2-8°C. Se observaron cambios más pronunciados después de 6 meses de almacenamiento a 25°C. El pH y PS80 tienen un impacto

estadísticamente significativo en la heterogeneidad de carga para las formulaciones ilustrativas a 25°C.

[203] A 2-8°C, sólo se detectó un ligero aumento de AV después de 6 meses, que no fue más del 1.2%. Después de 6 meses de almacenamiento a 25°C, el nivel AV aumentó en un promedio de 13.2% y 14.4% para la formulación a pH 5.7 y pH 4.5, respectivamente. Además, se observó un aumento del 12.8% en la AV para la formulación objetivo a pH 5.1.

[204] En consecuencia, se observaron ligeras variaciones en los resultados de CIEF MCP para las 16 formulaciones después de almacenarlas durante 6 meses en condiciones a largo plazo (2-8°C). La caída del nivel de MCP no fue más de 0.6%. Sin embargo, bajo la condición acelerada a 25°C, el nivel de MCP disminuyó hasta un 14.5%.

[205] A 2-8°C, se detectó una ligera caída del BV y la disminución no fue superior a 0.9%. Se produjeron cambios aún más pronunciados en los niveles de BV para las muestras almacenadas a 25°C durante hasta 6 meses; la disminución no fue más del 4.9%.

[206] Los resultados del estudio de estabilidad mostraron que $\text{pH} = 5.1 \pm 0.3$ es el intervalo de pH en el que los degradantes son más bajos en el almacenamiento recomendado a 2-8°C. Estos estudios de estabilidad de solidez de la formulación demuestran que el pH de los excipientes y las condiciones del regulador de pH de la formulación de retifanlimab dan como resultado solo cambios menores en el

perfil de heterogeneidad de carga, dentro de los intervalos evaluados, durante el almacenamiento a la temperatura de almacenamiento recomendada de 2-8°C. Estos cambios menores en las variantes de heterogeneidad de carga no se tradujeron en cambios importantes en la potencia relativa de retifanlimab.

1.5.1.3. Apariencia visual y partículas subvisibles

[207] Se determinó la apariencia de todas las formulaciones con respecto a claridad y partículas visibles. En particular, se observó una mayor opalescencia con precipitados para la formulación F13 en comparación con otras formulaciones, especialmente para las muestras almacenadas a 2-8°C. Sin desear estar ligado a una teoría particular, dicha inestabilidad física se atribuye al efecto combinado de cada parámetro de formulación individual que se encuentra en su peor condición límite: el contenido más bajo de PS80, el contenido más bajo de sacarosa, el pH más alto, junto con la proteína más alta. concentración, lo que provocó la precipitación de proteínas. Según los resultados de la apariencia visual y los datos de partículas subvisibles, los niveles de PS80 evaluados fueron efectivos para estabilizar la composición de retifanlimab DP contra la formación de partículas.

1.6. Resumen del desarrollo de la formulación

[208] Con base en los estudios de desarrollo de la formulación, la composición de DP ilustrativa sin antioxidantes

(25 mg/ml de retifanlimab, 10 mM de acetato, de 9% de sacarosa y 0.01% de PS80 a pH 5.1) proporcionó una buena estabilidad y dio como resultado una composición óptima de retifanlimab a Estos estudios contemplan y respaldan una concentración de 25 mg/ml y concentraciones más altas de retifanlimab. Como paso posterior, se pretendía realizar un estudio de solidez de la formulación para establecer la solidez de la composición de Retifanlimab DP ilustrativa variando una serie de parámetros de formulación. De acuerdo con el perfil de estabilidad histórico de retifanlimab DP, se observaron efectos de degradación química más pronunciados en condiciones de almacenamiento acelerado a una temperatura elevada (25°C) que en condiciones de almacenamiento a largo plazo (2-8°C). A 2-8°C, el pH es el único parámetro de formulación que tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la estabilidad del producto; sin embargo, los cambios observados no son significativos en la práctica porque los valores reales están dentro de las especificaciones para los atributos de calidad y, en algunos casos, dentro de la variabilidad del ensayo.

[209] En las condiciones de almacenamiento acelerado (25°C), los diferentes niveles de pH y PS80 tuvieron un impacto en la formación de agregados (SE-HPLC) y la heterogeneidad de carga (CIEF) a lo largo del tiempo. También se observó que la fuerza iónica y la concentración de proteínas tienen un impacto en las variantes básicas y el % de HMW, respectivamente. Sin embargo, los valores reales de todos los atributos de calidad

todavía se encuentran dentro de las especificaciones.

[210] En resumen, los datos recopilados del estudio de solidez de la formulación respaldan las especificaciones de pH, PS80, sacarosa y concentración de sal regulador de pH de la composición de DP. A diferencia de otras composiciones de anticuerpos descritas, la composición de DP provee una composición estable de retifanlimab sin la adición de antioxidantes.

1.7. Cómo se suministra la composición de retifanlimab en viales

[211] La composición de retifanlimab DP se suministra como una solución acuosa regulada en su pH estéril y se presenta en USP y Ph. Eur. Que confirman viales de vidrio con silicato de boro de tipo I de 10 ml (250 mg/vial) o 20 ml (375 mg/vial y 500 mg/vial) tapados con tapones de hule de butilo recubiertos de FluroTec® de 20 mm y B2-40. Los componentes de la composición de retifanlimab DP se dan en la Tabla 9. El contenido nominal de cada vial de la composición de retifanlimab DP fue de 10 ml, 15 ml o 20 ml. Cada vial se llenó con un exceso de líquido de 0.6 ml. Se incluyó un sobrellenado para garantizar un volumen suficiente para la extracción de 10 ml (250 mg), 15 ml (375 mg) y 20 ml (500 mg) de retifanlimab para la administración de la dosis. El volumen de llenado objetivo, el volumen entregable y los volúmenes de retención del vial/jeringa se determinaron mediante pruebas de volumen extraíble. La

composición de retifanlimab DP es una solución de incolora a amarilla pálida, de transparente a opalescente y prácticamente libre de partículas visibles. La composición de retifanlimab DP suministrada como se describe en esta sección se usó en los estudios de compatibilidad de administración y estabilidad acelerada y a largo plazo que se describen a continuación.

Ejemplo 2.

Estudios de compatibilidad de la administración de retifanlimab IV

[212] La composición de retifanlimab DP está disponible en un vial de dosis única (ver Ejemplo 1.7) y se administra como una infusión intravenosa (IV) después de la dilución en solución salina normal (inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP) o D5W (dextrosa al 5% en agua, USP). La dilución se calcula basándose en la cantidad a administrar, por ejemplo, una dosis fija de 375 mg (se entenderá que para una dosis basada en el peso se usan el peso corporal del paciente y la dosis para calcular la cantidad). Para preparar la infusión, se realiza una dilución de la solución de retifanlimab en una bolsa de administración intravenosa disponible comercialmente que contiene solución salina normal o D5W. La solución de infusión se administra al paciente desde la bolsa intravenosa de cloruro de sodio al 0.9% o D5W, preparada con la dosis, con una bomba intravenosa disponible comercialmente y un juego de tubos de administración intravenosa. Como se describe con más detalle a

continuación, se realizaron estudios de estabilidad y compatibilidad con la dilución y el almacenamiento de la dosis preparada de retifanlimab a 25°C (hasta 6 horas) y hasta 24 horas a 2-8°C y la administración IV de retifanlimab usando equipos de infusión intravenosa filtrados y sin filtrar durante períodos de infusión intravenosa de 30 minutos y 60 minutos.

[213] En los estudios de compatibilidad iniciales, la composición de retifanlimab DP se diluyó en bolsas intravenosas de la misma composición que las usadas habitualmente en la clínica, es decir, copolímero de poliolefina (polipropileno y polietileno), PVC que contiene DEHP, poliolefina con revestimiento de poliamida y EVA que se mantuvo a 25°C. El esquema de dilución en las bolsas intravenosas de prueba siguió un enfoque de *bracketing*, mediante el cual se probaron múltiples concentraciones de fármaco (1.4 mg/ml, 4.5 mg/ml y 10 mg/ml) para cada tipo de bolsa intravenosa, que representan concentraciones de dosis altas y bajas. La integridad estructural de retifanlimab se mantuvo en todas las condiciones y puntos temporales evaluados mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SE-HPLC) y recuperación de la concentración de proteínas. Estos estudios respaldan la estabilidad de retifanlimab y su compatibilidad para la administración clínica cuando las composiciones farmacéuticas de la descripción se diluyen en cloruro de sodio al 0.9% o D5W en bolsas IV de PVC, poliolefina y copolímero de poliolefina.

2.1. Descripción general de los estudios de compatibilidad en uso con retifanlimab

[214] Se realizó un estudio de compatibilidad de retifanlimab usando solución salina normal como diluyente. Se realizó un segundo estudio de compatibilidad de retifanlimab usando D5W como diluyente. Se realizó un tercer estudio de compatibilidad para implementar los conjuntos de extensión filtrados para reducir las partículas proteicas subvisibles. Estos estudios se realizaron para demostrar la compatibilidad y estabilidad de una composición de retifanlimab DP ilustrativa con un equipo de infusión intravenosa con un filtro de tamaño de poro de 0.2 μm , 5 μm o 15 μm . Se realizó un cuarto estudio para evaluar el estudio de ciclos de temperatura y agitación de la solución intravenosa para la estabilidad a corto plazo de preparaciones de solución de dosificación de retifanlimab ilustrativas para simular el transporte de una bolsa intravenosa preparada desde una farmacia clínica a un sitio satélite para su administración.

[215] Los tipos de bolsas intravenosas, equipos de infusión y filtros que se probaron se resumen en las Tablas 12 a 14.

Tabla 12: Bolsas intravenosas probadas (solución salina normal y D5W)

Material de contacto	Volumen por bolsa	Solución salina normal	D5W
Cloruro de polivinilo (PVC) y ftalato de Di-2-etilhexilo (DEHP)	100 mL y 250 mL	√	√
Copolímero de poliolefina	100 mL y 250 mL	√	√
Poliolefina con poliamida	100 mL y 250 mL	√	√

Material de contacto	Volumen por bolsa	Solución salina normal	D5W
Etileno-acetato de vinilo (EVA)	100 mL y 250 mL	√	√

Tabla 13: Conjuntos de administración probados

Descripción	Material de contacto
Equipo de administración, con filtro de polietersulfona de 0.2µm en línea (PES), ej. Alaris® de Becton & Dickinson	Polietileno (PE)
Equipo de administración, con filtro de PES de 0.2µm en línea, ej., Infusomat® de B.Braun	Poliuretano (PUR)
Equipo de administración con filtro de PES de 0.2µm en línea, ej. Continu-Flo® de Baxter	Cloruro de polivinilo (PVC) y ftalato de di-2-etilhexilo (DEHP)

Tabla 14: Filtros complementarios probados

Descripción	Material de contacto
Filtro de malla de 15 µm	Membrana de malla
Filtro de membrana de 5.0 µm	Polietersulfona (PES)
Filtro de membrana de 0.2 µm	Fluoruro de polivinilideno (PVDF)
Filtro de membrana de 0.2 µm	Acetato de celulosa (CA)

2.2. Evaluación de la compatibilidad en uso de retifanlimab con solución salina normal al 0.9%

[216] La compatibilidad de retifanlimab en la composición de Retifanlimab DP ilustrativa (en concentraciones de 1.4 mg/ml, 4.5 mg/ml y 10 mg/ml) con solución salina normal en bolsas intravenosas de diferentes tamaños (100 ml y 250 ml) compuestas de diferentes tipos de materiales (Tabla 12), diferentes equipos de administración (Tabla 13) y un filtro estéril de membrana de PES de 0.2 µm en línea se evaluaron.

2.2.1. Diseño del estudio

[217] Retifanlimab en la composición de retifanlimab DP ilustrativa se diluyó con solución salina normal en concentraciones de 1.4 mg/ml, 4.5 mg/ml y 10 mg/ml en bolsas intravenosas de 100 ml o 250 ml que contenían solución salina normal (Tabla 12). Para la preparación de una concentración de solución intravenosa de retifanlimab de 1.4 mg/ml, se usó una bolsa intravenosa de 250 ml y para concentraciones de 4.5 mg/ml y 10 mg/ml, se usaron bolsas de 100 ml. Luego se almacenaron las bolsas intravenosas a temperatura ambiente durante 6 horas y a 2-8°C durante 24 horas. Las bolsas almacenadas a 2-8°C siempre fueron seguidas por un período de equilibrio a temperatura ambiente de 4 horas. Se recogieron muestras de cada bolsa al finalizar la preparación de la dosis (T=0) y después de completarse el período de incubación (muestra de pre-infusión).

[218] Una vez completados los períodos de incubación, las bolsas se conectaron al equipo de administración intravenosa correspondiente con filtro en línea (filtro de membrana PES de 0.2 µm de baja unión a proteínas). Se infundió todo el contenido de la bolsa (mediante simulación) durante 25 minutos (anticipándose al "peor de los casos" para el tiempo de infusión objetivo de 30 minutos) y se recogieron y analizaron muestras de "post-infusión".

2.2.2. Resultados

[219] Los resultados de estos estudios demuestran que no se observaron cambios significativos en la concentración de proteínas, el pH, la apariencia y la distribución de tamaño (SE-HPLC), la distribución de carga (cIEF) y la potencia mediante ELISA para todos los grupos de prueba. El porcentaje de recuperación de proteínas de retifanlimab para todas las concentraciones después del almacenamiento de bolsas intravenosas en dos condiciones: incubación de 6 horas a temperatura ambiente y 24 horas a temperatura refrigerada, seguida de infusión durante 30 minutos no mostró cambios significativos en relación con la concentración de proteínas en T=0 para cada condición.

[220] Las soluciones de infusión en solución salina normal tenían partículas subvisibles elevadas en el momento previo a la infusión. Sin embargo, los equipos de infusión con filtro en línea pudieron reducir las partículas subvisibles, como lo muestran los resultados de partículas subvisibles posteriores a la infusión. Resultados representativos de los estudios de compatibilidad en uso con solución salina normal como mezcla administrativa con el uso de bolsa IV de PVC+DEHP y equipo de infusión de PE, para dosis bajas (1.4 mg/mL; Tabla 15) y dosis altas (10 mg/mL; Tabla 16) de retifanlimab se muestran a continuación.

Tabla 15: Compatibilidad de retifanlimab en solución salina normal en bolsa intravenosa (PVC+DEHP) y equipo de

infusión de PE a una concentración de 1.4 mg/ml*

Prueba	Resultados informados	6 horas a T.A.			24 horas a 2-8°C		
		T=0	Pre-infusión	Post-infusión	T=0	Pre-infusión	Post-infusión
Concentración	mg/mL	1.4	1.4	1.4	1.3	1.4	1.3
	% de conc. en T ₀	NA	100	100	NA	107.7	100
pH	pH	5.3	5.2	5.2	5.2	5.3	5.2
Apariencia	Claridad	C	C	C	C	C	C
	Color	L	L	L	L	L	L
	Partículas	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
Conteo de partículas subvisibles (por mL)	≥ 2 µm	1,389	1,059	696	734	1,016	153
	≥ 10 µm	71	48	53	28	53	1
	≥ 25 µm	3	5	1	2	4	0
SE-HPLC	% de monómero	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7
	% de HMWS	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	% de LMWS	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
cIEF	% de pico de carga principal	74.8	NT	74.6	74.8	NT	74.3
	% de variantes ácidas	17.5	NT	16.8	17.5	NT	17.8
	% de variantes básicas	7.8	NT	8.6	7.8	NT	8.0
ELISA	Potencia relativa (%)	104	NT	98	104	NT	96

Tabla 16: Compatibilidad de retifanlimab en solución salina normal en bolsa intravenosa de PVC+DEHP y equipo de infusión de PE a una concentración de 10 mg/ml*

Prueba	Resultados informados	6 horas a T.A.			24 horas a 2-8°C		
		T ₀	Pre-infusión	Post-infusión	T ₀	Pre-infusión	Post-infusión
Concentración	mg/mL	10.4	10.3	10.4	10.3	10.3	10.3

	% de conc. en T ₀	NA	99	100	NA	100	100
pH	pH	5.2	5.2	5.1	5.1	5.2	5.2
Apariencia	Claridad	C	C	C	C	C	C
	Color	L	L	L	L	L	L
	Partículas	FP	FP	FP	FP	FP	FP
Conteo de partículas subvisibles (por mL)	≥ 2 µm	1,658	1,651	114	937	1,919	128
	≥ 10 µm	28	37	4	12	42	4
	≥ 25 µm	2	0	0	1	1	0
SE-HPLC	% de monómero	98.3	98.4	98.4	98.3	98.4	98.4
	% de HMWS	1.6	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5
	% de LMWS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
cIEF	% de pico de carga principal	NT	NT	73.2	NT	NT	73.6
	% de variantes ácidas	NT	NT	17.5	NT	NT	17.3
	% de variantes básicas	NT	NT	9.3	NT	NT	9.0
ELISA	Potencia relativa (%)	NT	NT	112	NT	NT	115

* Abreviaturas usadas en las Tablas 15-16: T=tiempo; NA= no aplicable; NT=no probado; HMWS=especies de alto peso molecular; LMWS=especies de bajo peso molecular; FP=libre de partículas; FNP=esencialmente libre de partículas visibles; FPP = esencialmente libre de partículas proteicas; C=claro; L=incoloro.

2.3. Evaluación de la compatibilidad en uso de retifanlimab con D5W

[221] La compatibilidad de retifanlimab en la composición

de Retifanlimab DP ilustrativa (en concentraciones de 1.4 mg/ml, 4.5 mg/ml y 10 mg/ml) con D5W en bolsas intravenosas de diferentes tamaños (100 ml y 250 ml) compuestas de diferentes tipos de materiales (Tabla 12), diferentes equipos de administración (Tabla 13) y filtro estéril de membrana de PES de 0.2 µm en línea se evaluaron.

2.3.1. Diseño del estudio

[222] Retifanlimab se diluyó con D5W en concentraciones de 1.4 mg/ml, 4.5 mg/ml y 10 mg/ml en bolsas intravenosas de 100 ml o 250 ml que contenían D5W (Tabla 12). Para la preparación de una concentración de solución intravenosa de retifanlimab de 1.4 mg/ml se usó una bolsa intravenosa de 250 ml y para concentraciones de 4.5 mg/ml y 10 mg/ml se usaron bolsas de 100 ml. Luego se almacenaron las bolsas intravenosas a temperatura ambiente durante 6 horas y a 2-8°C durante 24 horas. Las bolsas almacenadas a 2-8°C siempre fueron seguidas por un período de equilibrio a temperatura ambiente de 4 horas. Se recogieron muestras de cada bolsa al finalizar la preparación de la dosis (T=0) y después de completarse el período de incubación (muestra de pre-infusión).

[223] Una vez completados los períodos de incubación, las bolsas se conectaron al equipo de administración intravenosa correspondiente con filtro en línea (filtro de membrana PES de 0.2 µm de baja unión a proteínas). Se infundió todo el contenido

de la bolsa (mediante simulación) durante 25 minutos (en anticipación del "peor de los casos" para el tiempo de infusión objetivo de 30 minutos) y se recogieron y analizaron muestras de "post-infusión".

2.3.2. Resultados

[224] Los resultados de estos estudios demuestran que no se observaron cambios significativos en la concentración de proteínas, el pH, la apariencia y la distribución de tamaño (SE-HPLC), la distribución de carga (cIEF) y la potencia mediante ELISA para todos los grupos de prueba. El porcentaje de recuperación de proteínas de retifanlimab para todas las concentraciones después del almacenamiento de bolsas intravenosas en dos condiciones: incubación de 6 horas a temperatura ambiente y 24 horas a temperatura refrigerada, seguida de infusión durante 30 minutos no mostró cambios significativos en relación con la concentración de proteínas en T=0 para cada condición.

[225] Las soluciones de infusión con D5W tuvieron menos formación de partículas subvisibles en el momento previo a la infusión que cuando se usó solución salina normal como mezcla. Además, los equipos de infusión con filtro en línea pudieron reducir las partículas subvisibles, como lo muestran los resultados de partículas subvisibles de post-infusión. Resultados representativos de los estudios de compatibilidad en uso con D5W como mezcla administrativa con el uso de bolsa

IV de PVC+DEHP y equipo de infusión de PE, para dosis bajas (1.4 mg/mL; Tabla 17) y dosis altas (10 mg/mL); Tabla 18) retifanlimab se muestran a continuación.

Tabla 17: Compatibilidad de retifanlimab en dextrosa en bolsa intravenosa de PVC+DEHP y equipo de infusión de PUR a una concentración de 1.4 mg/ml*

Prueba	Resultados informados	6 horas a T.A.			24 horas a 2-8°C		
		T ₀	Pre-infusión	Post-infusión	T ₀	Pre-infusión	Post-infusión
Concentración	mg/mL	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4	1.3
	% de conc. en T ₀	NA	100	93.3	NA	100	92.9
pH	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.2	5.2
Apariencia	Claridad	C	C	C	C	C	C
	Color	L	L	L	L	L	L
	Partículas	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
Conteo de partículas subvisibles (por mL)	≥ 2 µm	157	142	170	380	127	21
	≥ 10 µm	5	2	12	5	5	2
	≥ 25 µm	1	1	0	0	0	1
SE-HPLC	% de monómero	98.6	98.6	98.7	98.6	98.6	98.6
	% de HMWS	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.2
	% de LMWS	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
cIEF	% de pico de carga principal	74.8	NT	73.6	74.8	NT	74.7
	% de variantes ácidas	17.5	NT	18.8	17.5	NT	18.8
	% de variantes básicas	7.8	NT	7.7	7.8	NT	6.5
ELISA	Potencia relativa (%)	104	NT	69	104	NT	92

Tabla 18: Compatibilidad de retifanlimab en dextrosa en bolsa de PVC+DEHP y equipo de infusión de PUR a una

concentración de 10 mg/ml*

Prueba	Resultados informados	6 horas a T.A.			24 horas a 2-8°C		
		T ₀	Pre-infusión	Post-infusión	T ₀	Pre-infusión	Post-infusión
Concentración	mg/mL	10.3	10.2	10.2	10.3	10.4	10.3
	% de conc. en T ₀	NA	99	99	NA	101	100
pH	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
Apariencia	Claridad	C	C	C	C	C	C
	Color	L	L	L	L	L	L
	Partículas	FP	FP	FP	FP	FP	FP
Conteo de partículas subvisibles (por mL)	≥ 2 µm	410	201	94	428	262	97
	≥ 10 µm	5	6	1	16	2	2
	≥ 25 µm	0	0	0	1	0	0
SE-HPLC	% de monómero	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4
	% de HMWS	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	% de LMWS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
cIEF	% de pico de carga principal	NT	NT	73.1	NT	NT	72.9
	% de variantes ácidas	NT	NT	18.1	NT	NT	18.4
	% de variantes básicas	NT	NT	8.8	NT	NT	8.7
ELISA	Potencia relativa (%)	NT	NT	93	NT	NT	99

* Abreviaturas usadas en las Tablas 17-18: T=tiempo;

NA= no aplicable; NT=no probado; HMWS=especies de alto peso molecular; LMWS=especies de bajo peso molecular; FP=libre de partículas; FNP=esencialmente libre de partículas visibles; FPP = esencialmente libre de partículas proteicas; C=claro; L=incoloro.

2.4. Evaluación de la compatibilidad en uso de la composición de retifanlimab DP con diferentes tipos de membranas de filtro y tamaños de poros

[226] En los primeros estudios de compatibilidad en uso de la composición de Retifanlimab DP ilustrativa, se observaron algunas partículas visibles y subvisibles con solución salina normal sólo mediante inspección visual después de la incubación en dos condiciones de almacenamiento: durante 6 horas a 25°C y 24 horas a 2-8°C. La caracterización de las partículas visibles mediante microespectroscopia Raman confirmó la naturaleza proteica de las partículas. El equipo de infusión intravenosa con filtro en línea de baja unión a proteínas de 0.2 µm pudo eliminar las partículas visibles y reducir las partículas subvisibles en las muestras posteriores a la infusión. Se realizó un estudio más completo para evaluar la compatibilidad y capacidad de filtros de diferentes materiales de membrana (fluoruro de polivinilideno (PVDF), polietersulfona (PES) y acetato de celulosa (CA) y tamaños (0.2 µm, 5 µm y 15 µm)) para eliminar partículas proteicas subvisibles y visibles.

2.4.1. Diseño del estudio

[227] Se prepararon dosis de retifanlimab en tres concentraciones (1.4 mg/ml, 4.5 mg/ml y 10 mg/ml) diluidas con solución salina normal a partir de la composición de retifanlimab DP ilustrativa. Dado que la formación de

partículas visibles se observó más con solución salina normal como mezcla en comparación con D5W, solo se usó solución salina normal para las preparaciones de solución intravenosa. Una vez finalizadas las preparaciones de las dosis, las bolsas intravenosas se almacenaron a 2-8°C durante la noche, seguido de un período de equilibrio de 4 horas a temperatura ambiente al día siguiente, lo que representa el "peor de los casos" para la generación de partículas. Las muestras se tomaron en el momento de la preparación de la dosis (T=0), en T=24 horas a 2-8°C seguido de un período de equilibrio de 4 horas a temperatura ambiente (post-retención), y del conjunto final dispensado después infusión simulada ("post-infusión") y probada.

2.4.2. Resultados

[228] Todos los filtros adicionales de todos los tamaños pudieron reducir las partículas subvisibles. En general, no hay ningún impacto en la calidad del producto en las muestras de post-infusión cuando se usan filtros en línea o adicionales después de un almacenamiento de 6 horas a temperatura ambiente y un almacenamiento de 24 horas a 2-8°C con todos los materiales analizados. Resultados representativos de los estudios de compatibilidad en uso con filtros de fluoruro de polivinilideno (PVDF) y acetato de celulosa (CA) de 0.2 µm, para dosis bajas (1.4 mg/mL; Tabla 19) y dosis altas (10 mg/mL; Tabla 20) de retifanlimab en solución salina normal se muestran a

continuación.

Tabla 19: Resultados de las pruebas para filtros de fluoruro de polivinilideno (PVDF) y acetato de celulosa (CA) de 0.2 μm a una concentración de retifanlimab de 1.4 mg/ml en solución salina normal*

Atributo de calidad	Atributo/ Unidad	Filtro de fluoruro de polivinilideno (PVDF) de 0.2 μm			Filtro de acetato de celulosa (CA) de 0.2 μm		
		T = 0	Post-retención	Post-infusión	T = 0	Post-retención	Post-infusión
Apariencia	Claridad	C	C	C	C	C	C
	Color	L	L	L	L	L	L
	Partículas	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
Concentración	mg/mL	1.37	1.38	1.39	1.40	1.40	1.39
	% inicial	NA	100.7	101.5	NA	100	99.3
pH	pH	5.4	5.1	5.2	5.1	5.1	5.1
SE-HPLC	% de monómero	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7
	% de HMWS total	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
	% de LMWS total	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Partículas subvisibles (por mL)	$\geq 2 \mu\text{m}$	396	468	6	314	488	14
	$\geq 10 \mu\text{m}$	11	34	1	14	36	4
	$\geq 25 \mu\text{m}$	0	4	0	2	3	0
cIEF	% de pico de carga principal	74.8	NT	75.1	74.8	NT	75.7
	% de variantes ácidas	17.5	NT	16.3	17.5	NT	15.9
	% de variantes básicas	7.8	NT	8.6	7.8	NT	8.4
Unión por ELISA	Potencia relativa (%)	104	NT	93	104	NT	105

Tabla 20: Resultados de la prueba para filtros de fluoruro de polivinilideno (PVDF) y acetato de celulosa (CA) de 0.2 µm a una concentración de retifanlimab de 10 mg/ml en solución salina normal*

Atributo de calidad	Atributo/ Unidad	Filtro de fluoruro de polivinilideno (PVDF) de 0.2 µm			Filtro de acetato de celulosa (CA) de 0.2 µm		
		T = 0	Post-retención	Post-infusión	T = 0	Post-retención	Post-infusión
Apariencia	Claridad	C	C	C	C	C	C
	Color	L	L	L	L	L	L
	Partículas	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP	FNP, FPP
Concentración	mg/mL	10.17	10.15	10.17	10.26	10.20	10.16
	% inicial	NA	99.8	100	NA	99.4	99.0
pH	pH	5.1	5.2	5.2	5.1	5.1	5.1
SE-HPLC	% de monómero	98.4	98.3	98.3	98.3	98.3	98.3
	% de HMWS total	1.6	1.4	1.5	1.4	1.4	1.5
	% de LMWS total	0.1	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3
Partículas subvisibles (por mL)	≥ 2 µm	1,196	1,641	711	487	1,452	189
	≥ 10 µm	66	15	30	10	35	20
	≥ 25 µm	0	0	1	0	2	1
cIEF	% de pico de carga principal	73.4	NT	74.1	73.4	NT	74.1
	% de variantes ácidas	17.6	NT	16.5	17.6	NT	16.7
	% de variantes básicas	9.0	NT	9.4	9.0	NT	9.2
Unión por ELISA	Potencia relativa (%)	111	NT	91	111	NT	98

* Abreviaturas usadas en las Tablas 19-20: T=tiempo;

NA= no aplicable; NT=no probado; HMWS=especies de alto peso molecular; LMWS=especies de bajo peso molecular; FP=libre de partículas; FNP=esencialmente libre de partículas visibles; FPP = esencialmente libre de partículas proteicas; C=claro; L=incoloro.

2.5. Estudio de agitación y ciclos de temperatura de la preparación de la bolsa de administración intravenosa

[229] El estudio de ciclos de temperatura y agitación de la solución de administración intravenosa evaluó la estabilidad a corto plazo de preparaciones ilustrativas de solución de dosificación de retifanlimab para simular el transporte de las bolsas intravenosas preparadas desde la farmacia clínica a un sitio satélite para la administración. Se evaluaron dos niveles de concentración, 1.4 mg/ml (dosis baja) y 10 mg/ml (dosis alta), para abarcar el intervalo de concentración de retifanlimab después de diluirlo en bolsas intravenosas. Se seleccionó solución salina normal como diluyente para el estudio. Se prepararon concentraciones altas y bajas de preparaciones de retifanlimab IV en diluyente y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se mantuvieron a 2-8°C durante la noche y luego se mantuvieron a temperatura ambiente durante 6 horas más, lo que representa el posible "peor de los casos" de tiempo de retención de compatibilidad en uso. Después de este ciclo de temperatura, las muestras se agitaron para simular la posible agitación que podría ocurrir

durante el transporte de las bolsas intravenosas al lugar de administración.

2.5.1. Diseño del estudio

[230] Las concentraciones de la solución de administración IV se prepararon usando una composición de Retifanlimab DP ilustrativa de 375 mg en una bolsa IV de solución salina de 250 ml (dosis baja) y una composición de Retifanlimab DP ilustrativa de 1,000 mg en una bolsa IV de solución salina de 100 ml (dosis alta). El intervalo cubre la dosis efectiva de retifanlimab de 500 mg cada 4 semanas. Se prepararon bolsas intravenosas removiendo 15 ml (para una concentración baja de 1.4 mg/ml) o 50 ml (para una concentración alta de 10 mg/ml) de solución salina normal de la bolsa antes de añadir la composición de retifanlimab DP. La preparación de dosis detallada y las concentraciones finales de retifanlimab en bolsas intravenosas se describen a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21: Preparación de la dosis de retifanlimab en bolsas intravenosas para el estudio de agitación y ciclos de temperatura

Dosis (mg)	Volumen de bolsa IV enumerada (mL)	Volumen de llenado de bolsa IV nominal (mL)	Volumen de diluyente removido (mL)	Volumen de DP añadido a la bolsa IV (mL)	Concentración de solución de dosificación final (mg/mL)	Velocidad de administración (tiempo de infusión)
375	250	270 ± 10	15.0	15.0	1.4 ± 0.1	10.8 min/mL (23 min)
1,000	100	110 ± 5	50.0	40.0 (2 viales con DP requeridos)	10.0 ± 0.5	4.0 min/mL (25 min)

[231] Al finalizar la preparación de la dosis, se recogió una muestra de 15 ml de las bolsas ($T = 0$) en una botella de tereftalato de polietileno modificado ("PETG") de 30 ml. Después de la recolección de la muestra, las bolsas se almacenaron a temperatura ambiente durante 6 horas, seguido de una retención durante la noche a $2-8^{\circ}\text{C}$, seguido de un segundo período de equilibrio de 6 horas a temperatura ambiente.

[232] Después del ciclo de temperatura, se recogió una segunda muestra de 15 ml de las bolsas antes de colocar las bolsas en un agitador orbital programado para agitar a 100 RPM durante 60 minutos. Esta agitación orbital se aplicó para simular el transporte de la bolsa intravenosa preparada desde la farmacia clínica a un sitio satélite para su administración.

[233] Al finalizar la agitación, se tomaron muestras directamente de la bolsa para realizar pruebas analíticas. A esto le siguió un muestreo después de la infusión a través de un equipo de administración que contenía un filtro en línea de $0.2\text{ }\mu\text{m}$. El diseño del estudio se describe en la Tabla 22. La Tabla 23 enumera los métodos de prueba analítica realizados en diferentes etapas del estudio.

Tabla 22: Descripción general del diseño del estudio

Material de bolsa IV	Diluyente: Solución salina normal	
	Concentración de retifanlimab en preparación de bolsa IV	Puntos de muestreo
Poliolefina (Copolímero de polopropileno y polietileno)	1.4 mg/mL (375 mg en una bolsa IV de 250 mL)	Inmediatamente después de la preparación ($T = 0$)
	10 mg/mL (1000 mg en una bolsa IV de 100 mL)	Post-ciclo de temperatura (RT durante 6 horas → $2-8^{\circ}\text{C}$ durante la noche → RT durante

		6 horas) Post-agitación (60 min a 100 RPM) Post-infusión a través de la línea IV que contiene filtro de 0.2 µm en línea
--	--	--

Tabla 23: Pruebas analíticas realizadas para el estudio de agitación y ciclos de temperatura

Prueba	T=0	Post-Ciclaje de temperatura	Post-agitación	Post-infusión por filtro en línea (si se requiere)
Concentración (A280)	X	X	X	X
pH	X	X	X	No probado
Apariencia	X	X	X	X
Partículas subvisibles (HIAC)	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	No probado
Potencia (ELISA)	X	No probado	X	No probado
cIEF	X	No probado	X	No probado

2.5.2. Resultados

[234] Los resultados del estudio de agitación y ciclos de temperatura de la bolsa intravenosa se muestran en la Tabla 24. En resumen, el pH y la concentración de la solución no cambiaron después del ciclo de temperatura y agitación para ambas dosis, como se esperaba. La concentración de las muestras posteriores a la infusión se mantuvo sin cambios y constante para ambas dosis. Los resultados de la apariencia visual confirmaron la presencia de partículas visibles en las muestras después de la agitación. Estas observaciones fueron confirmadas por los resultados del HIAC, que mostraron un aumento significativo de

partículas subvisibles después de los ciclos de temperatura y la agitación. La infusión de las bolsas intravenosas a través de equipos de administración que contenían filtros en línea de 0.2 μm redujo con éxito la cantidad de partículas subvisibles. El testigo de agua desionizada por ósmosis inversa ("RODI") mostró un número significativo de partículas $\geq 2 \mu\text{m}$ en HIAC, por lo tanto, los resultados de las muestras informados se ajustan para restar los conteos del testigo RODI. Los resultados de SE-HPLC no mostraron cambios en el pico de monómero ni en el porcentaje de especies de HMW para ambas dosis. Los resultados del cIEF mostraron perfiles de carga similares entre las muestras para ambas dosis y se mantuvieron dentro de los criterios de aceptación. Además, los resultados de potencia para las muestras T=0 y después de la agitación fueron consistentes y se mantuvieron dentro de los criterios de aceptación para ambas dosis.

Tabla 24: Resultados de la prueba del estudio de agitación y ciclaje de temperatura de la bolsa IV para dosis alta y dosis baja*

Prueba	Atributo/ Unidades	Dosis baja (1.4 mg/mL)				Dosis alta (10 mg/mL)			
		Tiempo T = 0	PTC	PS	PI	Tiempo T = 0	PTC	PS	PI
Apariencia visual	Claridad	C	C	S0	S0	S0	S0	S0	S0
	Color	L	L	L	L	L	L	L	L
	Partículas	MP	MP	CP	FP	MP	MP	CP	FP
Conc. (A280)	mg/mL	1.4	1.4	1.4	1.4	9.8	9.8	9.7	9.6
pH	pH	5.2	5.2	5.1	NT	5.2	5.1	5.2	NT

SE-HPLC	% de monómero	98.6	98.6	98.3	NT	98.4	98.4	97.4	NT
	% de HMWS total	1.3	1.3	1.6		1.6	1.6	2.5	
	% de LMWS total	0.1	0.1	0.1		0.1	0.1	0.1	
Partículas subvisibles (HIAC) ^a	≥ 2 µm	1,547	16,336	14,436	10,088	10,858	9,501	6,092	6,016
	≥ 10 µm	1	347	516	0	534	322	2,997	0
	≥ 25 µm	3	46	315	1	41	17	2,452	0
cIEF	% de pico de carga principal	75.2	NT	75.1	NT	73.3	NT	73.7	NT
	% de variantes ácidas	16.9		16.8		17.5		17.3	
	% de variantes básicas	7.9		8.1		9.2		9.1	
Potencia (ELISA)	Potencia relativa(%)	82	NT	84	NT	85	NT	92	NT

^aEl testigo de agua RODI mostró un número significativo de partículas ≥ 2 µm en HIAC. Los resultados tabulados aquí son conteos de partículas medidas, de las cuales se restaron los conteos del testigo RODI. Conteos en el testigo RODI: ≥ 2 µm = 3183; ≥ 5 µm = 45; ≥ 10 µm = 13; ≥ 25 µm = 0.

*Abreviaturas usadas en la Tabla 24: Conc. = concentración; PTC = ciclo de temperatura posterior; PD= Post-agitación; PI= post-infusión; C=claro; SO=ligeramente opalescente; L=incoloro; MP= Puede contener partículas visibles; CP=contiene partículas; FP=libre de partículas; NT=no probado.

2.6. Prueba de desafío microbiano

[235] Se realizó una prueba de desafío microbiano para garantizar la seguridad del paciente en caso de contaminación

accidental durante la manipulación clínica en uso durante la preparación de la solución de retifanlimab ilustrativa diluida. En este estudio, la composición de retifanlimab DP ilustrativa se diluyó en solución salina normal o D5W en dos niveles de concentración, 1.4 mg/ml y 10 mg/ml, para abarcar el intervalo de concentración de retifanlimab después de diluirse en bolsas intravenosas. La prueba de desafío microbiano se realizó por duplicado inoculando aproximadamente 10-100 UFC/ml de los siguientes cinco microorganismos más un contaminante cutáneo típico en la preparación diluida de retifanlimab (Tabla 25).

Tabla 25: Microorganismos usados para la prueba de desafío microbiano

Microorganismos probados	Tipos
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteria Gram-positiva
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacteria Gram-negativa
<i>Escherichia coli</i>	Bacteria Gram-negativa
<i>Candida albicans</i>	Levadura
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Moho
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Bacteria Gram-positiva

[236] La idoneidad del método de conteo microbiano (método de filtración por membrana) en combinación con retifanlimab y los microorganismos se demostró antes de realizar la prueba de desafío microbiano. La ausencia de crecimiento microbiano se definió como un aumento no superior a 0.5 log₁₀ UFC/ml en

comparación con el valor T0.

[237] El crecimiento microbiano se evaluó en dos condiciones de almacenamiento diferentes, cada una con un conjunto distinto de preparaciones de retifanlimab diluidas. La primera condición fue almacenar las bolsas intravenosas que contenían retifanlimab diluido a una temperatura de 2 a 8°C durante 48 horas, seguido inmediatamente de temperatura ambiente (20 a 25°C) durante 12 horas, lo que dio como resultado un tiempo total de almacenamiento de 60 horas. La otra condición fue almacenar las bolsas intravenosas preparadas a temperatura ambiente (20-25°C) durante 16 horas. En cada momento, se evaluaron las preparaciones diluidas de retifanlimab para determinar sus propiedades bacteriostáticas/fungistáticas y su resistencia relativa a la proliferación microbiana. Para las muestras almacenadas a 2-8°C seguidas de una incubación a temperatura ambiente, los resultados de la prueba para la solución de retifanlimab diluida en solución salina normal a 1.4 mg/ml (Tabla 26 y Tabla 27) y 10 mg/ml (Tabla 28 y Tabla 29)) se muestran a continuación. Para la composición de retifanlimab DP diluida en D5W, los resultados de la prueba se resumen en la Tabla 30 y la Tabla 31 (1.4 mg/ml) y la Tabla 32 y la Tabla 33 (10 mg/ml).

Tabla 26: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (1.4 mg/ml) en solución salina normal a 0.9% (2-8°C)*

Microorganismo de	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en
-------------------	---

prueba	comparación con T=0									
	2-8°C									
	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	82	NA	76	0	61	-0.1	51	-0.2	49	-0.2
<i>P. aeruginosa</i>	55	NA	51	0	49	0	41	-0.1	41	-0.1
<i>E. coli</i>	45	NA	41	-0.1	29	-0.2	25	-0.3	29	-0.2
<i>C. albicans</i>	41	NA	39	0	36	0	35	-0.1	37	-0.2
<i>A. brasiliensis</i>	17	NA	15	0	10	-0.2	11	-0.2	11	-0.2
<i>S. epidermidis</i>	53	NA	42	-0.1	27	-0.3	19	-0.4	16	-0.5

Tabla 27: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (1.4 mg/ml) en solución salina normal a 0.9% (20-25°C)*

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0					
	20 – 25°C					
	52 h		56 h		60 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	51	-0.2	49	-0.2	43	-0.3
<i>P. aeruginosa</i>	41	-0.1	22	-0.4	23	-0.3
<i>E. coli</i>	27	-0.3	16	-0.5	17	-0.5
<i>C. albicans</i>	26	-0.2	21	-0.3	11	-0.6
<i>A. brasiliensis</i>	10	-0.2	10	-0.2	10	-0.2
<i>S. epidermidis</i>	13	-0.6	0	-1.7	0	-1.7

Tabla 28: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (10 mg/ml) en solución salina normal al 0.9% (2-8°C)*

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0
--------------------------	---

	2-8°C									
	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	86	NA	77	0	79	0	71	0	71	0
<i>P. aeruginosa</i>	57	NA	49	-0.1	47	-0.1	46	-0.1	44	-0.2
<i>E. coli</i>	49	NA	41	-0.1	39	-0.1	25	-0.3	25	-0.3
<i>C. albicans</i>	49	NA	48	0	47	0	46	0	35	-0.2
<i>A. brasiliensis</i>	19	NA	16	-0.1	14	-0.2	14	-0.2	14	-0.2
<i>S. epidermidis</i>	55	NA	51	0	40	-0.1	37	-0.1	32	-0.2

Tabla 29: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (10 mg/ml) en solución salina normal al 0.9% (20-25°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0							
	20-25°C							
	48 h		52 h		56 h		60 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	71	0	68	-0.1	64	-0.1	61	-0.1
<i>P. aeruginosa</i>	44	-0.2	41	-0.2	38	-0.2	40	-0.2
<i>E. coli</i>	25	-0.3	21	-0.4	21	-0.4	17	-0.5
<i>C. albicans</i>	35	-0.2	32	-0.2	23	-0.3	14	-0.6
<i>A. brasiliensis</i>	14	-0.2	11	-0.3	10	-0.3	10	-0.3
<i>S. epidermidis</i>	32	-0.2	25	-0.3	10	-0.7	9	-0.7

Tabla 30: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (1.4 mg/ml) en D5W (2-8°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0
--------------------------	---

	2-8°C									
	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	83	NA	52	-0.2	16	-0.7	5	-1.2	2	-0.5
<i>P. aeruginosa</i>	57	NA	41	-0.2	23	-0.4	10	-0.8	7	-1.0
<i>E. coli</i>	44	NA	26	-0.3	16	-0.5	17	-1.5	9	-0.7
<i>C. albicans</i>	43	NA	38	0.0	32	-0.1	17	-0.4	15	-0.4
<i>A. brasiliensis</i>	15	NA	11	-0.2	10	-0.2	10	-0.2	11	-0.2
<i>S. epidermidis</i>	57	NA	48	-0.1	2	-1.5	0	-1.8	0	-1.8

Tabla 31: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (1.4 mg/ml) en D5W (20-25°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0					
	20 - 25°C					
	52 h		56 h		60 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	0	-1.9	0	-1.9	0	-1.9
<i>P. aeruginosa</i>	3	-1.3	0	-1.8	1	-1.8
<i>E. coli</i>	2	-1.4	1	-1.7	2	-1.4
<i>C. albicans</i>	13	-0.5	14	-1.5	9	-0.6
<i>A. brasiliensis</i>	10	-0.2	10	-0.2	10	-0.2
<i>S. epidermidis</i>	0	-1.8	0	-1.8	0	-1.8

Tabla 32: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (10 mg/mL) en D5W (2-8°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0
	2-8°C

	T0		12 h		24 h		36 h		48 h	
	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/ mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	92	NA	53	-0.3	48	-0.3	18	-0.7	13	-0.9
<i>P. aeruginosa</i>	66	NA	53	-0.1	31	-0.3	32	-0.3	29	-0.3
<i>E. coli</i>	57	NA	38	-0.2	24	-0.4	26	-0.4	14	-0.7
<i>C. albicans</i>	41	NA	37	0	31	-0.1	29	-0.2	27	-0.2
<i>A. brasiliensis</i>	16	NA	14	-0.1	13	-0.1	11	-0.2	11	-0.2
<i>S. epidermidis</i>	56	NA	38	-0.1	28	-0.3	0	-1.7	0	-1.7

Tabla 33: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (10 mg/mL) en D5W (20-25°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0					
	20 - 25°C					
	52 h		56 h		60 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	5	-1.3	0	-2.0	0	-2.0
<i>P. aeruginosa</i>	19	-0.5	7	-1.0	8	-0.9
<i>E. coli</i>	15	-0.6	13	-0.7	3	-1.3
<i>C. albicans</i>	25	-0.2	16	-0.4	11	-0.6
<i>A. brasiliensis</i>	11	-0.2	10	-0.2	10	-0.2
<i>S. epidermidis</i>	0	-1.7	0	-1.7	0	-1.7

[238] Para el estudio realizado a temperatura ambiente (20-25°C), los resultados de la prueba de la solución de retifanlimab diluida en solución salina normal se resumen en la Tabla 34 (1.4 mg/ml) y la Tabla 35 (10 mg/ml). Para la solución de retifanlimab diluida en D5W, los resultados de la prueba se resumen en la Tabla 36 (1.4 mg/ml) y la Tabla 37 (10 mg/ml).

Tabla 34: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (1.4 mg/ml) en solución salina normal al 0.9% (20-25°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	96	NA	89	-0.1	91	0	90	0	91	0
<i>P. aeruginosa</i>	77	NA	73	0	70	-0.1	66	-0.1	65	-0.1
<i>E. coli</i>	76	NA	54	-0.2	61	-0.1	57	-0.1	56	-0.2
<i>C. albicans</i>	15	NA	16	0	14	-0.1	16	0	16	0
<i>A. brasiliensis</i>	16	NA	16	0	15	0	15	0	15	0
<i>S. epidermidis</i>	46	NA	48	0	47	0	46	0	32	-0.2

Tabla 35: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (10 mg/ml) en solución salina normal al 0.9% (20-25°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	96	NA	86	-0.1	77	-0.1	92	0	92	0
<i>P. aeruginosa</i>	75	NA	73	0	70	-0.1	75	0	73	0
<i>E. coli</i>	67	NA	57	0	53	-0.1	53	-0.1	53	-0.1
<i>C. albicans</i>	14	NA	17	0.1	17	0.1	14	0	14	0
<i>A. brasiliensis</i>	15	NA	15	0	16	0	15	0	16	0
<i>S. epidermidis</i>	45	NA	39	-0.1	42	-0.1	50	0	29	-0.2

Tabla 36: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (1.4 mg/ml) en

D5W (20-25°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	96	NA	56	-0.3	18	-0.7	13	-0.9	4	-1.4
<i>P. aeruginosa</i>	78	NA	74	0	71	0	69	-0.1	75	0
<i>E. coli</i>	68	NA	48	-0.1	56	-0.1	52	-0.1	50	-0.1
<i>C. albicans</i>	19	NA	17	-0.1	16	-0.1	13	-0.2	15	-0.1
<i>A. brasiliensis</i>	16	NA	16	0	16	0	15	0	15	0
<i>S. epidermidis</i>	60	NA	39	-0.2	28	-0.4	31	-0.3	36	-0.2

Tabla 37: Resultados de la prueba de desafío microbiano del medicamento retifanlimab diluido (10 mg/mL) en D5W (20-25°C) *

Microorganismo de prueba	Conteo microbiano (CFU/mL) y cambio en log ₁₀ de las unidades en comparación con T=0									
	T0		6 h		8 h		12 h		16 h	
	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀	CFU/mL	log ₁₀
<i>S. aureus</i>	93	NA	79	-0.1	52	-0.3	26	-0.6	17	-0.8
<i>P. aeruginosa</i>	77	NA	71	0	78	0	80	0	73	0
<i>E. coli</i>	61	NA	47	-0.1	46	-0.1	51	-0.1	52	-0.1
<i>C. albicans</i>	15	NA	15	0	14	-0.1	17	0	15	0
<i>A. brasiliensis</i>	17	NA	15	0	15	0	15	0	15	0
<i>S. epidermidis</i>	53	NA	50	0	37	-0.1	44	-0.1	23	-0.3

*Abreviaturas usadas en las Tablas 26-37: UFC = unidades formadoras de colonias; NA=no aplicable; T=tiempo.

[239] Para la composición de retifanlimab DP diluida en solución salina normal al 0.9% en ambas concentraciones, no se observó ningún aumento en los conteos microbianos (es decir,

no más de $0.5 \log_{10}$ UFC/mL de aumento en comparación con el valor $T=0$) para ninguno de los seis organismos analizados dentro la duración del tiempo probado y en ambas condiciones de temperatura. Para la composición de retifanlimab DP diluida en D5W, ninguno de los microorganismos probados mostró crecimiento alguno con el tiempo en ninguna de las muestras de prueba en ambos niveles de concentración y en ambas condiciones de almacenamiento. Para algunas de las diluciones de retifanlimab, los conteos microbianos de ciertos microorganismos mostraron una disminución con el tiempo. Este fenómeno es más prominente en las muestras inoculadas con dos bacterias grampositivas, *S. aureus* y *S. epidermidis*. En resumen, tanto en solución salina normal al 0.9% como en D5W, ninguna de las combinaciones de soluciones diluidas de retifanlimab mostró ningún aumento con el tiempo en el número de microorganismos.

2.7. Conclusiones de los estudios de compatibilidad de la administración de retifanlimab

[240] Se demostró que las composiciones farmacéuticas de retifanlimab de la descripción eran compatibles con soluciones salinas normales y D5W en bolsas intravenosas de diferentes materiales de construcción en concentraciones de 1.4 mg/ml, 4.5 mg/ml y 10 mg/ml, y también eran compatibles con todos diferentes equipos de administración usados. Los resultados

respaldan un tiempo de administración de la solución intravenosa de retifanlimab de 30 minutos y un almacenamiento de la preparación de la bolsa intravenosa hasta por 6 horas a temperatura ambiente y 24 horas a 2-8°C. Además, todos los filtros en línea o adicionales probados de diferentes materiales y tamaños de poro fueron compatibles con retifanlimab.

[241] Los resultados del estudio de agitación y ciclos de temperatura muestran que en las condiciones de simulación de agitación y almacenamiento del “peor de los casos” en concentraciones de 1.4 mg/mL y 10 mg/mL, se observó un aumento en las partículas visibles y subvisibles (≥ 10 y $25 \mu\text{m}$) sin ningún otro impacto en la calidad del producto. Sin embargo, después de la infusión a través de un filtro en línea no quedaron partículas visibles y las partículas subvisibles se redujeron significativamente.

[242] La prueba de desafío microbiano se realizó para garantizar la seguridad del paciente en la manipulación durante la preparación de la solución para infusión intravenosa de retifanlimab. Para reflejar un posible almacenamiento clínico de la preparación intravenosa en un refrigerador y a temperatura ambiente, las preparaciones de retifanlimab IV diluidas en solución salina normal y soluciones de dextrosa al 5% se almacenaron en dos condiciones diferentes: 2-8°C durante 48 horas seguido de un almacenamiento adicional durante 12 horas a temperatura ambiente, y a temperatura ambiente durante

12 horas. Los resultados del estudio de exposición microbiana también respaldan la propuesta de almacenamiento de las preparaciones de bolsas intravenosas de retifanlimab durante un máximo de 6 horas a temperatura ambiente y 24 horas a 2-8°C.

Ejemplo 3

Estudios de estabilidad acelerada y de largo plazo

[243] Se realizaron estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo de la composición de retifanlimab DP ilustrativa en viales de vidrio con tapón de 10 ml o 20 ml. La estabilidad se evaluó para una composición de retifanlimab DP almacenada en las condiciones recomendadas de 2-8°C hasta por 60 meses y almacenada en las condiciones aceleradas de 25°C hasta por 6 meses.

3.1. Plan experimental

[244] En las Tablas 38A y 38B, respectivamente, se presenta un resumen de las pruebas usadas y los intervalos generalmente evaluados en las condiciones de almacenamiento de 2-8°C y 25°C. Estos estudios se realizaron en 12 lotes diferentes de la composición de retifanlimab DP ilustrativa. La mayoría de los estudios se realizaron con los viales invertidos y al menos uno se realizó con los viales en posición vertical.

Tabla 38A: Puntos de tiempo de las pruebas de

estabilidad almacenados a 2-8°C

Descripción de la prueba	Intervalo de prueba (meses)										
	0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60
Concentración de proteína por A ₂₈₀	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Potencia; ELISA de unión a PD-1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CE-LDS reducida	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CE-LDS no reducida	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
cIEF	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Apariencia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Osmolalidad	X	NS	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X
Partículas subvisibles	X	NS	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X

Tabla 38B: Prueba de estabilidad a 25 ± 2°C

Descripción de la prueba ^a	Intervalo de prueba (meses)				
	0	1	3	5	6
Concentración de proteína por A ₂₈₀	X	X	X	X	X
Potencia; ELISA de unión a PD-1	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X
CE-LDS reducida	X	X	X	X	X
CE-LDS no reducida	X	X	X	X	X
cIEF	X	X	X	X	X
Apariencia	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X
Osmolalidad	X	NS	NS	NS	X
Partículas subvisibles	X	NS	NS	NS	X

Abreviaturas usadas en las Tablas 38A-38B: CE-LDS = Electroforesis capilar en presencia de dodecilsulfato de litio; ELISA = Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; cIEF-Enfoque Isoeléctrico Capilar; SE-HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución con exclusión de tamaño; NS = No programado (indica que no se requiere análisis para este punto de tiempo).

3.2. Resultados

[245] Los resultados de todas las pruebas para un lote representativo almacenado durante 60 meses a 2-8°C y durante 6 meses a 25°C se presentan en las Tablas 39A-39B y Tabla 40 respectivamente. En el resumen siguiente se dan detalles adicionales sobre la potencia, pureza y estabilidad de las proteínas del ensayo (monómeros y variantes ácidas y básicas).

Tabla 39A: Datos de estabilidad, lote de retifanlimab

DP (2-8°C)

Prueba		Tiempo (meses)				
		0	1	3	6	9
Concentración de proteína (mg/mL)		25.1	24.8	25.0	25.0	25.2
Potencia, Unión a PD-1 (%)		101	93	99	103	92
SE-HPLC	% de monómero	98.3	98.2	98.0	97.8	97.8
	% de HMW	1.7	1.7	1.9	2.1	2.2
	% de LMW	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
CE-LDS reducida		97.6	97.2	97.3	97.5	97.6
CE-LDS no reducida		97.9	98.3	97.7	97.5	98.2
cIEF	% de MCP	68.3	68.6	67.3	71.7	67.8
	% de AV	21.8	21.6	22.6	18.5	23.6
	% de BV	9.8	9.8	10.1	9.8	8.6
Apariencia, Claridad		S0	S0	S0	S0	S0
Apariencia, Color		PY	PY	PY	PY	PY
Apariencia, Partículas visibles		FFP	FFP	FFP	FFP	FFP
pH		5.2	5.1	5.1	5.1	5.2
Osmolalidad (mOsm/kg H ₂ O)		295	NS	NS	307	NS
Partículas subvisibles	P ≥ 2 µm	4,191	NS	NS	3,096	NS
	P ≥ 10 µm	44	NS	NS	32	NS
	P ≥ 25 µm	5	NS	NS	12	NS
Esterilidad		Sin crecimiento	NS	NS	NS	NS

Tabla 39B: Datos de estabilidad, lote de Retifanlimab

DP (2-8°C)

Prueba		Tiempo (meses)					
		12	18	24	36	48	60
Concentración de proteína (mg/mL0		25.0	24.4	24.3	25.3	25.5	25.1
Potencia, Unión a PD-1 (%)		87	101	107	92	94	94
SE-HPLC	% de monómero	97.7	97.6	97.5	97.3	97.2	97.2
	% de HMW	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
	% de LMW	0.1	0.1	0.1	NA	NA	NA
CE-LDS reducida		97.0	97.6	95.8	97.0	97.2	97.3
CE-LDS no reducida		97.5	97.6	97.4	96.9	97.8	96.5
cIEF	% de MCP	67.8	67.2	67.1	66.3	65.7	67.2
	% de AV	23.9	23.7	24.1	25.8	25.0	25.9
	% de BV	8.3	9.1	8.8	7.9	9.3	6.9
Apariencia, Claridad		S0	S0	S0	S0	S0	S0
Apariencia, Color		PY	PY	PY	PY	CL	PY
Apariencia, Partículas visibles		FFP	FFP	FFP	PFP	PFP	PFP
pH		5.1	5.1	5.2	5.2	5.1	5.1
Osmolalidad (mOsm/kg H ₂ O)		303	-	302	305	291	290
Partículas subvisibles	P ≥ 2 µm	2,737	NS	3,579	3,671	3,315	3,749
	P ≥ 10 µm	13	NS	20	37	77	35
	P ≥ 25 µm	1	NS	2	1	1	1
Esterilidad		Sin crecimiento	NS	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento

Tabla 40: Datos de estabilidad, lote de retifanlimab

DP (25 ± 2°C)

Prueba	Tiempo (meses)				
	0	1	3	5	6
Concentración de proteína (mg/mL0	25.1	24.7	24.9	25.1	25.0
Potencia, Unión a PD-1 (%)	101	96	96	100	99

Prueba		Tiempo (meses)				
		0	1	3	5	6
SE-HPLC	% de monómero	98.3	98.2	97.8	97.4	97.3
	% de HMW	1.7	1.8	2.0	2.4	2.5
	% de LMW	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2
CE-LDS reducida		97.6	97.1	97.3	97.7	97.5
CE-LDS no reducida		97.9	98.2	98.1	96.3	97.3
cIEF	% de MCP	68.3	68.1	63.7	NR	65.2
	% de AV	21.8	22.8	28.0	NR	27.5
	% de BV	9.8	9.1	8.4	NR	7.2
Apariencia, Claridad		S0	S0	S0	S0	S0
Apariencia, Color		PY	PY	PY	PY	PY
Apariencia, Partículas visibles		FFP	FFP	FFP	FFP	FFP
pH		5.2	5.1	5.2	5.1	5.1
Osmolalidad (mOsm/kg H ₂ O)		295	-	-	-	308
Partículas subvisibles	P ≥ 2 µm	4,191	-	-	-	3,219
	P ≥ 10 µm	44	-	-	-	26
	P ≥ 25 µm	5	-	-	-	10

Abreviaturas usadas en las Tablas 39A-39B y Tabla 40: SE-HPLC: Mono = monómero, HMW = especies de alto peso molecular, LMW = especies de bajo peso molecular; MCP = pico de carga principal, AV= variantes ácidas, BV = variantes básicas; S0 = ligeramente opalescente; PY = amarillo pálido; CL=FFP incoloro = esencialmente libre de partículas extrañas visibles; PFP= prácticamente libre de partículas visibles; NS = no programado; indica que no se requiere prueba para este punto de tiempo; NR= sin resultado generado debido a un error

[246] Los datos de estabilidad de todos los lotes de DP investigados cumplen dentro de límites aceptables durante 60 meses en las condiciones previstas de almacenamiento a largo plazo de 2-8°C. Se observaron ligeras disminuciones en la

pureza mediante los métodos de pureza SE-HPLC, CE-LDS reducida y CE-LDS no reducida. La heterogeneidad por cIEF también tuvo una ligera disminución en el pico principal y el correspondiente aumento en las variantes ácidas. No se observaron cambios adicionales que excedieran la variabilidad de los procedimientos analíticos para otros parámetros monitoreados.

[247] En las condiciones de almacenamiento acelerado de $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, se observaron ligeras disminuciones en la pureza mediante los métodos de pureza SE-HPLC ($\leq 1\%$), CE-LDS reducida ($\leq 1\%$) y CE-LDS no reducida (≤ 2.5). Estos cambios en la pureza en condiciones aceleradas no son inesperados para las proteínas y los resultados estuvieron dentro de los límites aceptables. La heterogeneidad por cIEF tuvo aumentos moderados en las variantes ácidas (aumento $\leq 17.5\%$). Las variantes ácidas contienen principalmente productos de desamidación. No se observaron cambios que excedieran la variabilidad del procedimiento analítico para ninguno de los otros parámetros monitoreados en condiciones de almacenamiento aceleradas, lo que demuestra una sólida estabilidad de retifanlimab DP.

3.3. Conclusiones sobre estabilidad

[248] Los análisis anteriores de datos cuantitativos de métodos indicadores de estabilidad para múltiples lotes respaldan una vida útil de al menos 24 meses en las condiciones de almacenamiento recomendadas de $2-8^{\circ}\text{C}$ para las composiciones

farmacéuticas de retifanlimab de la descripción. Los datos de estabilidad representativos que se muestran en las Tablas 39A-39B y la Tabla 40 indican que todas las demás pruebas, cualitativas y semicuantitativas o no cuantitativas, también permanecieron dentro de límites aceptables durante al menos 24 meses y respaldan una vida útil de al menos aproximadamente 24 meses, con un límite superior de al menos aproximadamente 36 a al menos aproximadamente 60 meses.

Ejemplo 4

Materiales y métodos

4.1. Concentración de proteínas por A_{280}

[249] La concentración de proteína de retifanlimab se determinó mediante un sistema SoloVPE (Sistema UV de longitud de trayectoria variable SoloVPE de C Technologies, Inc.). El sistema SoloVPE utiliza un método de espectroscopía de pendiente que se basa en la ley de Beer-Lambert y la pendiente derivada de la regresión lineal de mediciones de absorbancia de 280 nm realizadas en múltiples longitudes de camino. La concentración de proteína se calculó usando la siguiente ecuación de espectroscopía de pendiente:

$$\text{Concentración de proteína (mg/mL)} = c = M/\alpha$$

donde c es la concentración, M es la pendiente de la línea de regresión y α es el coeficiente de extinción [$1.43 \text{ (mg/mL)}^{-1}\text{cm}^{-1}$] que se calculó en función de la secuencia de aminoácidos de retifanlimab.

4.2. Partículas subvisibles mediante conteo de partículas líquidas HIAC

[250] Las partículas subvisibles en el producto farmacéutico se detectaron, dimensionaron y contaron usando el método descrito en USP<788> y Ph. Eur. 2.9.19. Se utilizó un sistema electrónico de conteo de partículas en líquido que usa un sensor de oscurecimiento de la luz. Las partículas se contaron en tres intervalos de tamaño, $\geq 2 \mu\text{m}$ (solo información de caracterización), $\geq 10 \mu\text{m}$ y $\geq 25 \mu\text{m}$ usando un sistema electrónico de conteo de partículas en líquido que usa un sensor de oscurecimiento de luz (HIAC). Se reservan diez viales (10 ml/vial) de producto farmacéutico para su análisis.

4.3. Apariencia

[251] La apariencia se evaluó visualmente según Ph. Eur. 2.2.1 y 2.2.2 bajo luz visible que cumpla con los requisitos mínimos de intensidad, frente a un fondo blanco y a uno negro. Se evaluaron alícuotas de muestra en viales de vidrio transparente. Los atributos examinados incluyen el color de la solución y la claridad de la solución. El grado de coloración se determinó usando estándares de color certificados por Ph. Eur. El grado de claridad se determinó utilizando estándares de suspensión de referencia certificados por Ph. Eur.

4.1 Prueba de pH

[252] El pH de una solución se midió potenciométricamente usando un medidor de pH calibrado, siguiendo los métodos recomendados [USP<791>, Ph. Eur. 2.2.3]. Antes de analizar las muestras, el medidor de pH se calibró en 3 puntos usando estándares de pH certificados, comenzando con un estándar regulador de pH de pH 7 y luego pasando a un estándar regulador de pH de pH 4 y luego a pH 10. Después de la calibración, se realizó una verificación de idoneidad del sistema usando dos reguladores de pH certificados a pH 5 y pH 8.

4.4. Pureza monomérica por cromatografía líquida de alta resolución de exclusión por tamaño

(SE-HPLC)

[253] Se usó cromatografía líquida de alta resolución de exclusión por tamaño (SE-HPLC) como medida de la pureza del producto y para medir las impurezas, particularmente los agregados del producto. El ensayo incluye el estándar de referencia de retifanlimab como muestra de control para determinar la identidad del pico del monómero y la idoneidad del sistema. Las muestras se inyectaron en una columna de HPLC de exclusión por tamaño y se eluyeron isocráticamente con regulador de pH fosfato de sodio/sulfato de sodio. Las proteínas eluidas se detectaron mediante absorbancia ultravioleta (UV) a 280 nm. El resultado notificable fue la pureza del producto, calculada como el porcentaje del área del

pico del monómero del producto (en comparación con todos los picos, excepto los picos de los excipientes). También se informó el porcentaje total de todas las especies con un peso molecular aparente mayor que el monómero (llamado especie de alto peso molecular o HMW), el porcentaje de dímero (que es un componente potencial de la especie HMW) y el porcentaje total de todas las especies con un peso molecular aparente inferior al del monómero (llamadas especies de bajo peso molecular o LMW).

4.5. Heterogeneidad e identidad de carga por cIEF

[254] La heterogeneidad e identidad de carga de retifanlimab se evaluaron mediante enfoque isoeléctrico capilar (cIEF). cIEF se realiza usando un sistema iCE3 con un inyector automático Alcott 720NV (ProteinSimple). Se prepararon muestras del estándar de referencia de retifanlimab y del artículo de prueba que contenían anfolitos portadores y marcadores pI, y se cargaron en un cartucho capilar para su análisis. Los tanques electrolíticos en cada extremo del capilar se llenaron con soluciones de anolito y catolito. Se aplicó voltaje y las muestras se enfocaron en su pI. Una cámara tomó una imagen de absorción de luz ultravioleta de toda la columna capilar cada 30 segundos, lo que permitió monitorear en tiempo real el paso de enfoque. La imagen del patrón de separación resultante se capturó y analizó con el software del sistema de datos de cromatografía. El perfil electroforético

del artículo de prueba se comparó con el perfil electroforético del estándar de referencia. Los resultados reportables del ensayo fueron el % de área promedio del pico de carga principal, el % de área promedio de variantes ácidas y el % de área promedio de variantes básicas, de preparaciones duplicadas.

[255] Para confirmar la identidad, si es necesario, el pI del pico principal del artículo de prueba debe estar dentro de 0.5 unidades de pI del pI del pico principal del estándar de referencia de retifanlimab, y el perfil del artículo de prueba debe compararse cualitativamente con el del estándar de referencia, dentro de un conjunto de muestras determinado.

4.6. Pureza por CE-LDS reducida

[256] La electroforesis capilar con dodecilsulfato de litio reducido (CE-LDS) proporcionó información cuantitativa sobre la pureza del producto, así como información cualitativa sobre la naturaleza de las impurezas, aductos, fragmentos del producto y especies unidas covalentemente. Las muestras se desnaturalizaron y se redujeron calentándolas en un regulador de pH de muestra LDS que contenía el agente reductor 2-mercaptoetanol (β ME). Luego se sometieron a electroforesis las muestras usando un instrumento Sciex (ABSciex, Beckman) PA800/PA800 Plus. Se cargaron muestras del artículo de prueba y del estándar de referencia en un cartucho capilar y la pureza del producto se determinó mediante detección UV. Una vez completada la electroforesis, los datos se analizaron con un

software de electroforesis. El resultado reportable para el artículo de prueba fue el % de pureza, definido como la suma del porcentaje de los picos correspondientes a la cadena ligera (LC) y la cadena pesada (HC), registrados al 0.1% más cercano.

4.7. Pureza por CE-LDS no reducida

[257] La electroforesis capilar con dodecilsulfato de litio no reducido (CE-LDS) proporcionó información cuantitativa sobre la pureza del producto, así como información cualitativa sobre la naturaleza de las impurezas, aductos, fragmentos del producto y especies unidas covalentemente. Las muestras se mezclaron con regulador de pH de muestra LDS (sin agente reductor) y se calentaron. Luego se sometieron a electroforesis las muestras usando un instrumento Sciex (ABSciex, Beckman) PA800/PA800 Plus. Se cargaron muestras del artículo de prueba y del estándar de referencia en un cartucho capilar y se determinó la pureza del producto mediante un detector UV. Una vez completada la electroforesis, los datos se analizaron con un software de electroforesis. El resultado notificable para el artículo de prueba fue el % de pureza (= % de retifanlimab intacto, en relación con todos los picos detectados), registrado con una precisión de 0.1%.

4.8. Potencia mediante ELISA de unión a PD-1

[258] Para evaluar la potencia se usó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) indirecto que

cuantifica la actividad de unión de retifanlimab a PD-1. Se recubrió la fase sólida con PD-1 humano recombinante (placas de ensayo de 96 pocillos). Se permitió que la muestra de retifanlimab se uniera al PD-1 inmovilizado. De esta manera se probó una serie de diluciones del artículo de prueba y del estándar de referencia de retifanlimab, para generar curvas de dosis-respuesta. La detección de retifanlimab unido al PD-1 inmovilizado se logró con un anticuerpo anti kappa humano conjugado con fosfatasa alcalina (AP) (aHuk-AP), que se une al retifanlimab. La cuantificación del anticuerpo sonda unido aHuk-AP se logró mediante la adición de un sustrato AP colorimétrico. La oxidación del sustrato AP añadido por el AP conjugado produjo un producto coloreado que se midió mediante espectrofotometría. La respuesta de absorbancia detectada es proporcional a la cantidad de retifanlimab presente. Los datos se ajustaron a un modelo logístico restringido de cuatro parámetros para evaluar la absorbancia en función de la concentración de retifanlimab. El resultado notificable, la potencia de PD-1 del artículo de prueba en relación con el estándar de referencia de retifanlimab y expresada como porcentaje, se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Potencia relativa} = 100\% \times \frac{\text{Estándar de referencia de INCMGA00012 EC}_{50}}{\text{Artículo de prueba EC}_{50}}.$$

4.9. Potencia e identidad mediante ELISA de bloqueo de PD-1

[259] Se usó un bioensayo de señalización y unión del receptor PD-1 para evaluar la identidad y potencia de las muestras de retifanlimab. Se usó un bioensayo de bloqueo de PD-1 para determinar la potencia del anticuerpo retifanlimab por su capacidad para bloquear la unión del receptor PD-1 (presentado en células Jurkat) al ligando PD-L1 (presentado en células U2OS). El bloqueo de esta interacción previene la vía de reclutamiento de SHP1 que se inicia en ausencia del anticuerpo contra PD-1 y produce una señal de quimioluminiscencia en las células diseñadas con Jurkat. La alteración del complejo PD 1/PD-L1 y, por tanto, el reclutamiento de SHP1 previene la formación de la enzima galactosidasa activa y puede cuantificarse directamente mediante la inhibición de una señal quimioluminiscente aguas abajo y medirse con un lector de luminiscencia. Los datos se ajustaron a un modelo logístico restringido de cuatro parámetros para evaluar la luminiscencia en función de la concentración logarítmica de retifanlimab. El resultado notificable, la potencia de PD-1 del artículo de prueba en relación con el estándar de referencia de retifanlimab y expresada como porcentaje, se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Potencia relativa} = 100\% \times \frac{\text{Estándar de referencia de retifanlimab EC50}}{\text{Artículo de prueba EC50}}$$

4.10. Pruebas de desafío microbiano

[260] Retifanlimab se diluyó en solución salina normal al 0.9% o dextrosa al 5% en agua en dos niveles de concentración, 10 mg/ml y 1.4 mg/ml, para abarcar el intervalo de concentración de retifanlimab después de diluirlo en bolsas intravenosas. La prueba de desafío microbiano se realizó por duplicado inoculando aproximadamente 10-100 UFC/ml de cinco microorganismos USP <51> más un contaminante cutáneo típico en la preparación diluida de retifanlimab.

[261] La idoneidad del método de conteo microbiano (método de filtración por membrana) en combinación con retifanlimab DP y los microorganismos se demostró antes de realizar la prueba de desafío microbiano. La ausencia de crecimiento microbiano se definió según USP <51> como un aumento no superior a 0.5 log₁₀ UFC/mL en comparación con el valor T0.

[262] El estudio se realizó a las temperaturas de almacenamiento recomendadas durante el doble de la duración de almacenamiento recomendada. Por lo tanto, la preparación diluida de retifanlimab se almacenó primero a 2-8°C durante 48 horas, seguido inmediatamente de temperatura ambiente (20-25°C) durante 12 horas, lo que dio como resultado un tiempo total de almacenamiento de 60 horas. En cada momento, se evaluaron las preparaciones diluidas de retifanlimab para determinar sus propiedades bacteriostáticas/fungistáticas y su resistencia relativa a la proliferación microbiana.

4.11. Osmolalidad

[263] La osmolalidad se midió con un osmómetro de depresión del punto de congelación usando métodos definidos en los compendios [USP<785>, Ph. Eur. 2.2.35]. Se usaron estándares trazables por NIST para la calibración en cada medición. La idoneidad del sistema se determinó antes de medir los artículos de prueba midiendo un estándar rastreable por el NIST.

[264] Todas las publicaciones y patentes mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia en la misma medida como si cada publicación individual o solicitud de patente estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse como referencia en su totalidad.

[265] La presente descripción no debe limitarse en términos de las modalidades particulares descritas en esta solicitud. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones sin apartarse de su espíritu y alcance, como resultará evidente para los expertos en la técnica. Los métodos y composiciones funcionalmente equivalentes dentro del alcance de la descripción, además de los enumerados en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de las descripciones anteriores. Se pretende que dichas modificaciones y variaciones caigan dentro del alcance de la descripción y/o de las reivindicaciones anexas. Debe entenderse que esta descripción no se limita a métodos, compuestos o composiciones particulares, que por supuesto pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir modalidades

particulares únicamente y no pretende ser limitante.