



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119173277 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 20

(21) 申请号 202380039134.1

D·托德

(22) 申请日 2023.03.07

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

63/317472 2022.03.07 US

63/329680 2022.04.11 US

专利代理师 任晓华 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.07

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/063852 2023.03.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/172906 EN 2023.09.14

(71) 申请人 梅尔莎纳医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 R·A·布哈立德 N·塞廷巴斯

M·I·达梅林 T·B·洛温格

权利要求书3页 说明书36页

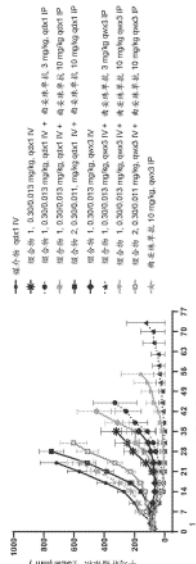
序列表(电子公布) 附图7页

(54) 发明名称

包含STING激动剂的抗体药物缀合物、组合及使用方法

(57) 摘要

本公开提供了包含靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫疗法的组合。本公开还提供了所述组合在治疗中的用途,例如治疗癌症。



物、曲妥珠单抗生物类似物和帕妥珠单抗生物类似物的组合、或玛格妥昔单抗生物类似物。

10. 权利要求1所述的组合,其包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合、玛格妥昔单抗、曲妥珠单抗生物类似物、帕妥珠单抗生物类似物、曲妥珠单抗生物类似物和帕妥珠单抗生物类似物的组合或玛格妥昔单抗生物类似物。

11. 权利要求6所述的组合,其中特异性结合HER2的HER2靶向抗体-药物缀合物是恩美曲妥珠单抗(T-DM1)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)。

12. 权利要求1所述的组合,其包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和恩美曲妥珠单抗(T-DM1)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)。

13. 权利要求6所述的组合,其中所述HER2小分子抑制剂是图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼。

14. 权利要求1所述的组合,其包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼。

15. 权利要求4所述的组合,其中所述免疫疗法是免疫检查点抑制剂。

16. 权利要求15所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂是单克隆抗体、人源化抗体、全人源抗体、融合蛋白或其组合。

17. 权利要求15所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

18. 权利要求17所述的组合,其中所述PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂是阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗。

19. 权利要求1所述的组合,其包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗。

20. 一种用于治疗、预防、延缓受试者的癌症进展或以其他方式改善癌症症状的方法,其包括施用权利要求1所述的组合。

21. 权利要求20所述的方法,其中所述癌症是肛门癌、星形细胞瘤、白血病、淋巴瘤、头颈癌、肝癌、睾丸癌、宫颈癌、肉瘤、血管瘤、食管癌、眼癌、喉癌、口腔癌、间皮瘤、皮肤癌、骨髓瘤、口腔癌、直肠癌、结直肠癌、咽喉癌、膀胱癌、乳腺癌、尿路上皮癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠癌、胰腺癌、肾癌、胃癌或胃食管结合部癌。

22. 权利要求21所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、结直肠癌或非小细胞肺癌。

23. 权利要求20所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂和所述缀合物同时施用。

24. 权利要求20所述的方法,其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和所述HER2靶向疗法或所述免疫疗法同时施用。

25. 权利要求20所述的方法,其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和所述HER2靶向疗法或所述免疫疗法序贯地按顺序施用或交替施用。

26. 权利要求20所述的方法,其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在所述HER2靶向疗法或所述免疫疗法之前施用。

27. 权利要求20所述的方法,其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在所

述HER2靶向疗法或所述免疫疗法之后施用。

28. 权利要求1所述的组合,其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和所述HER2靶向疗法或所述免疫疗法在相同的制剂中。

29. 权利要求1所述的组合,其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和所述HER2靶向疗法或所述免疫疗法配制在分开的制剂中。

30. 一种试剂盒,其包含权利要求1所述的组合和施用说明书。

包含STING激动剂的抗体药物缀合物、组合及使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求享有2022年3月7日提交的美国临时申请No.63/317,472和2022年4月11日提交的美国临时申请No.63/329,680的优先权和权益。这些申请中每篇的内容在此通过引用全部并入本文。

[0003] 电子序列表引用

[0004] 电子序列表(MRSN_037_001WO_SeqList_ST26.xml;大小:18,657字节;以及创建日期:2023年3月1日)的内容在此通过引用全部并入本文。

背景技术

[0005] 干扰素基因刺激因子(STING)是内质网中的一种受体,其传递胞质病原体来源DNA和自身DNA的先天免疫感知。STING是一种378个氨基酸的蛋白质,其主要包含三个结构域:(i)N末端跨膜结构域(aa 1-154);(ii)中心球状结构域(aa 155-341);以及(iii)C末端尾部(aa 342-379)。STING可以与其配体以V形构象组合形成对称二聚体,但并不完全覆盖结合的配体。STING激动剂可以结合到STING的口袋区域中。然而,在一些严重疾病的条件下,STING激活过程很容易被抑制,导致STING通路失活。因此,筛选和设计有效的STING激动剂对于癌症免疫治疗和其他感染性疾病治疗(包括但不限于肥胖、肝损伤、糖脂代谢和病毒感染)具有重要意义。对免疫途径的特异性靶向提出了癌症治疗的机会,可能比基于细胞群体的治疗方法提供更高的特异性。

[0006] 抗体-药物缀合物(ADC)由与抗体共价连接的药物(例如小分子)组成。抗体代表一种被调向针对特定作用位点的靶向机制。到达该位点后,ADC被设计为释放小分子(即药物),使其能够以靶向方式发挥其设计的功能,而非全身扩散到受试者的整个身体。这种靶向方法允许使用药物进行治疗,否则所述药物将需要过高的剂量以至于在全身施用是毒性的,并且最大限度地降低了命中非肿瘤毒性的可能性。

[0007] 先天免疫系统的—个关键特征是识别和消除外来物质。这些致病性入侵物的识别是通过宿主识别称为病原体相关分子模式(PAMP)的进化保守微生物结构实现的。宿主识别可通过多种途径实现,例如激活模式识别受体(PRR),其最终导致下游信号事件并且以免疫反应的开展而告终。

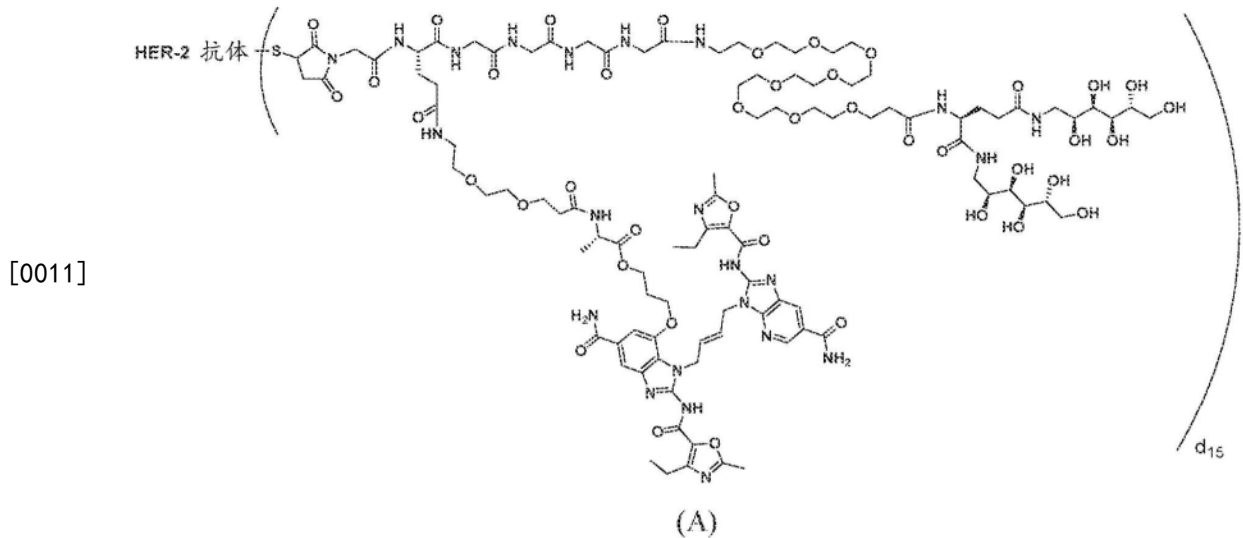
[0008] 本公开的抗体-药物缀合物调控STING的活性,并且因此可以在治疗疾病、病变和/或病症方面提供有益的治疗影响,其中调控STING(干扰素基因刺激物)是有益的,包括但不限于炎症、过敏和自身免疫性疾病、传染病、癌症、癌前综合征以及作为疫苗佐剂。此外,在以某种给药方案或施用形式使用两种或更多种药物的组合疗法中,可以利用两种或更多种药物生物活性的加成或协同作用来增强功效。仍需要新的免疫疗法来治疗疾病,特别是癌症。

发明内容

[0009] 在一些方面,本公开尤其提供了一种组合疗法,其包括至少一种靶向HER2的STING

激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫疗法(例如免疫检查点抑制剂),其中所述缀合物包含特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段。

[0010] 在一些方面,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物是结构式(A)的缀合物:



[0012] 其中所述缀合物包含HER2抗体,其包含含有氨基酸序列FTFSSYSMN (SEQ ID NO:5)的可变重链互补决定区1(CDRH1);含有氨基酸序列YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:6)的可变重链互补决定区2(CDRH2);含有氨基酸序列GGHGYFDL (SEQ ID NO:7)的可变重链互补决定区3(CDRH3);以及含有氨基酸序列RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:12)的可变轻链互补决定区1(CDRL1);含有氨基酸序列GASSRAT (SEQ ID NO:13)的可变轻链互补决定区2(CDRL2);以及含有氨基酸序列QQYHHSPLT (SEQ ID NO:14)的可变轻链互补决定区3(CDRL3),并且 d_{15} 约为8。

[0013] 在一些方面,特异性结合人HER2受体表位的HER2抗体或其抗原结合片段包含人HER2受体胞外结构域的残基452至531、SEQ ID NO:1的残基474至553或SEQ ID NO:16的残基452至531。

[0014] 在一些方面,本公开提供了包含组合疗法的组合物,所述组合疗法包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫疗法(例如免疫检查点抑制剂)。

[0015] 在一些方面,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物增强HER2靶向疗法或免疫疗法(例如免疫检查点抑制剂)的功效。

[0016] 在一些方面,本公开提供了一种组合物,其包含至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法。

[0017] 在一些方面,本公开提供了一种组合物,其包含至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种免疫疗法(例如免疫检查点抑制剂)。

[0018] 在一些方面,HER2靶向疗法是特异性结合HER2的抗体或其抗原结合片段、特异性结合HER2的HER2靶向抗体-药物缀合物或HER2小分子抑制剂。

[0019] 在一些方面,本公开提供了一种组合物,其包含至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种特异性结合HER2的抗体或其抗原结合片段、至少一种特异性结合HER2的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物或至少一种HER2小分子抑制剂。

[0020] 在一些方面,所述HER2靶向疗法是HER2抗体、HER2二聚化抑制剂抗体或HER2抗体与HER2二聚化抑制剂抗体的组合。

[0021] 在一些方面,所述HER2靶向疗法是曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、其组合或玛格妥昔单抗或其生物类似物。

[0022] 在一些方面,所述HER2靶向疗法是曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或其组合。

[0023] 在一些方面,所述HER2靶向疗法是玛格妥昔单抗或其生物类似物。

[0024] 在一些方面,所述HER2靶向疗法是特异性结合HER2的HER2靶向抗体-药物缀合物,例如诸如恩美曲妥珠单抗(T-DM1) (**Kadcyla®**)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康) (**Enhertu®**)。

[0025] 在一些方面,所述组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与恩美曲妥珠单抗(T-DM1) (**Kadcyla®**)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康) (**Enhertu®**)的组合。

[0026] 在一些方面,所述HER2靶向疗法是HER2小分子抑制剂,例如诸如图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼。

[0027] 在一些方面,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼的组合。

[0028] 在一些方面,包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与下述组合施用:至少一种特异性结合HER2的抗体或其抗原结合片段、至少一种特异性结合HER2的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物或至少一种HER2小分子抑制剂。

[0029] 在一些方面,适合于本公开的组合和方法的免疫检查点抑制剂是单克隆抗体、人源化抗体、全人源抗体、融合蛋白或其组合。

[0030] 在一些方面,适合于本公开的组合和方法的免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

[0031] 在一些方面,所述组合包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的组合。

[0032] 在一些方面,所述组合包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与免疫检查点抑制剂的组合,例如诸如阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗。在一些方面,所述组合包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与多塔利单抗的组合。在一些方面,所述组合包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与帕博利珠单抗的组合。

[0033] 在一些方面,包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与免疫检查点抑制剂(例如诸如阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗)组合施用。在一些方面,包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与多塔利单抗组合施用。在一些方面,包括本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与帕博利珠单抗组合施用。

[0034] 靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的组合可用于治疗受试者的病症,例如诸如癌症。例如,本文公开的包括靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合可用于治疗、预防、延缓受试者的癌症进展或以其他方式改善癌症症状。

[0035] 在一些实施方案中,所述癌症例如选自肛门癌、星形细胞瘤、白血病、淋巴瘤、头颈部癌、肝癌、睾丸癌、宫颈癌、肉瘤、血管瘤、食道癌、眼癌、喉癌、口腔癌症(mouth cancer)、间皮瘤、皮肤癌、骨髓瘤、口腔癌(oral cancer)、直肠癌、结直肠癌、咽喉癌、膀胱癌、乳腺癌、尿路上皮癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠癌、胰腺癌、肾癌、胃癌和胃食管结合部癌。

[0036] 在一些方面,本文公开的组合疗法可用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善受试者中的乳腺癌症状、胃癌症状、胃食管结合部癌症状、非小细胞肺癌(NSCLC)症状或结直肠癌症状。

[0037] 在一些方面,本文公开的组合疗法可用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善受试者中的乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌的症状。

[0038] 在一些方面,本文公开的组合疗法可用于在受试者中治疗、预防、延缓乳腺癌进展或以其他方式改善乳腺癌症状。在一些方面,本文公开的组合疗法可用于在受试者中治疗、预防、延缓HER2+乳腺癌进展或以其他方式改善HER2+乳腺癌症状。在一些方面,本文公开的组合疗法可用于在受试者中治疗、预防、延缓HER2-乳腺癌进展或以其他方式改善HER2-乳腺癌症状。在一些方面,本文公开的组合疗法可用于在受试者中治疗、预防、延缓转移性HER2+乳腺癌进展或以其他方式改善转移性HER2+乳腺癌症状。在一些方面,本文公开的组合疗法可用于在已接受过至少一次、至少两次、至少三次或至少四次在先的乳腺癌治疗的受试者中,治疗、预防、延缓转移性HER2+乳腺癌进展或以其他方式改善转移性HER2+乳腺癌症状。在一些方面,本文公开的组合疗法可用于在已接受过三次或更多的在先乳腺癌治疗的受试者中治疗、预防、延迟转移性HER2+乳腺癌进展或以其他方式改善转移性HER2+乳腺癌症状。

[0039] 在一些方面,本文提供的方法和用途的任何方面中使用的包括靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合可以在疾病的任何阶段施用。例如,此类组合疗法可以施用于从早期到转移性的任何阶段的癌症患者。

[0040] 在这些方法和用途的任何方面中使用的包括靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合疗法可以在没有另一治疗剂的情况下施用,或者与一种或多种化疗剂或其他药剂组合施用。在一些方面,附加的药剂是本文所描述的任何毒素。在一些方面,所述附加的药剂是(1)EGFR抑制剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂或靶向抗EGFR抗体)、(2)BRAF抑制剂、(3)ALK抑制剂、(4)激素受体抑制剂、(5)mTOR抑制剂、(6)VEGF抑制剂或(7)癌症疫苗。在一些方面,所述附加的药剂是标准的一线化疗剂,例如诸如恩美曲妥珠单抗(赫赛莱)、拉帕替尼、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、依维莫司、氟维司群、他莫昔芬、托瑞米芬、醋酸甲地孕酮、氟甲睾酮、乙炔雌二醇、紫杉醇、卡培他滨、吉西他滨、艾立布林、长春瑞滨、环磷酰胺、卡铂、多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇、顺铂、表阿霉素、伊沙匹隆、阿霉素、氟尿嘧啶、奥沙利铂、氟嘧啶、伊立替康、雷莫芦单抗、丝裂霉素、亚叶酸、西妥昔单抗、贝伐珠单抗、厄洛替尼、阿法替尼、克唑替尼、培美曲塞、色瑞替尼、依托泊苷、长春花碱、长春新碱、异环磷酰胺、脂质体阿霉素、拓扑替康、六甲蜜胺、美法仑或醋酸亮丙瑞林。在一些方面,所述附加的药剂是赫赛莱(恩美曲妥珠单抗)。

[0041] 在一些方面,包括靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂以及附加药剂的组合被配制成单一治疗组合物,并且所述组分同时施用。或者,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物、HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂以及(如果有)附加药剂彼此分离,例如各自被配制成单独的治疗组合物,并且可以同时施用,或在治疗方案期间的不同时间施用。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂组合之前施用;靶向HER2的STING激动剂抗体-药物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂组合之后施用。如本文所描述,靶向HER2的STING激动剂抗体药物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂组合可以以单剂量或多剂量施用。

[0042] 根据本公开的药物组合物可以包括合适的载体。这些药物组合物可以包含在试剂盒中,例如诸如诊断试剂盒。

[0043] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。在说明书中,除非上下文另有明确规定,否则单数形式也包括复数。尽管在本公开的实践或测试中可以使用与本文所描述的方法和材料类似或等效的方法和材料,但下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用并入。本文引用的参考文献不被视为所要求保护的发明的现有技术。在发生冲突的情况下,将以本说明书包括定义为准。此外,材料、方法和实施例仅是说明性的并且不旨在限制。在本文公开的化合物的化学结构与名称之间发生冲突的情况下,将以化学结构为准。

[0044] 根据以下详细描述和权利要求,本公开的其它特征和优点将是显而易见的。

[0045] 附图简述

[0046] 图1的图显示了缀合物1、曲妥珠单抗、缀合物2和曲妥珠单抗的组合以及缀合物1和曲妥珠单抗的组合以不同剂量水平和给药方案在患有SKOV3肿瘤的小鼠中的抗肿瘤功效。

[0047] 图2的图显示了缀合物1;缀合物1和曲妥珠单抗的组合;缀合物1和帕妥珠单抗的组合;缀合物1、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合;缀合物2和曲妥珠单抗的组合;缀合物2和帕妥珠单抗的组合以及缀合物2、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合以不同剂量水平和给药方案在患有JIMT-1肿瘤的小鼠中的抗肿瘤功效。

[0048] 图3的图显示了缀合物1;缀合物2;曲妥珠单抗;帕妥珠单抗;曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合;缀合物1和曲妥珠单抗的组合;缀合物1和帕妥珠单抗的组合;以及缀合物1、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合以不同剂量水平和给药方案在患有SNU-5肿瘤的小鼠中的抗肿瘤功效。

[0049] 图4的图显示了缀合物1、缀合物2、Enhertu以及缀合物1和Enhertu的组合以不同剂量水平和给药方案在患有JIMT-1肿瘤的小鼠中的抗肿瘤功效。

[0050] 图5的图显示了缀合物3;缀合物4;抗PD-1 RMP1-14;缀合物3和抗PD-1 RMP1-14的组合、以及缀合物4和抗PD-1 RMP1-14的组合以不同剂量水平和给药方案在患有EMT6-RHER2_MSA肿瘤的小鼠中的抗肿瘤功效。

[0051] 图6A和6B的图显示了先前用缀合物4治疗的小鼠在分别用EMT-6-MSA细胞或CT26结肠/结直肠癌细胞再挑战时的肿瘤体积。图6C和6D的图显示了先前用缀合物4和抗PD-1 RMP1-14治疗的小鼠在分别用EMT-6-MSA细胞或CT26结肠/结直肠癌细胞再挑战时的肿瘤体

积。

[0052] 图7的一系列图描绘了用媒介物、对照ADC和缀合物1(靶向HER2的STING激动剂ADC)治疗的鼠和人类SKOV3肿瘤中的PD-L1表达。

[0053] 发明详述

[0054] 本公开提供了新型靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物、含有所述缀合物的药物组合物、以及所述缀合物的各种用途。

[0055] 定义

[0056] 为本公开描述的中间体化合物和/或化合物提供的化学名称可以指此类化合物的任意一种互变异构代表(在一些情况下,此类替代名称与实验名称一起提供)。应理解,对指名的化合物(本公开的中间体化合物或化合物)或描述结构的化合物(本公开的中间体化合物或化合物)的任何提及旨在涵盖此类化合物的包括两性离子形式的所有互变异构形式及其任何混合物。

[0057] 应理解,术语“在一些方面”、“在本公开的一些方面”和“在本公开的化合物的一些方面”可在适当情况下互换使用。

[0058] 术语“约”、“大约”或“近似”在与数值结合使用时,意指包括值的集合或范围。在一些方面,“约X”包括X的 $\pm 25\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.2\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的值的范围,其中X为数值。在一些方面,术语“约”是指比指定值大或小5%的值的范围。在一些方面,术语“约”是指比指定值大或小2%的值的范围。在一些方面,术语“约”是指比指定值大或小1%的值的范围。

[0059] 除非本文另有说明,值的范围的列举仅旨在作为单独提及落入该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独值都如同其在本文中被单独列举一样并入说明书中。除非另有说明,本文使用的范围包括范围的两个极限。在一些方面,“x为1至6之间的整数”和“x为1至6的整数”的表述均表示“x为1、2、3、4、5或6”,即术语“X至Y之间”和“从X到Y的范围”包括X和Y以及其之间的整数。

[0060] 如本文所用,术语“HER2”(也称为ErbB-2、NEU、HER-2和CD340)在本文中使用时是指人表皮生长因子受体-2(SwissProt P04626),并且包括HER2的任何变体、异构体和物种同源物,其由细胞(包括肿瘤细胞)自然表达,或在用HER2基因转染的细胞上表达。物种同源物包括恒河猴HER2(猕猴;Genbank登录号GI:109114897)。这些术语是同义词并且可以互换使用。

[0061] 如本文所用,术语“HER2抗体”或“抗HER2抗体”是特异性结合抗原HER2的抗体。

[0062] 如本文所用的术语“抗体”以最广泛的意义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性。抗体氨基酸的编号根据Kabat EU索引(参见Kabat,E.A等人,Sequences of Protein of immunological interest,Fifth Edition,US Department of Health and Human Services,US Government Printing Office(1991))。

[0063] 术语“抗体片段”是指除完整抗体之外的分子,其包含完整抗体的一部分并且与完整抗体所结合的抗原结合。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0064] 如本文所用的术语与参考抗体“结合相同表位的抗体”是指在竞争测定中以50%

或更多阻断参考抗体与其抗原结合的抗体,并且相反地,参考抗体在竞争测定中以50%或更多阻断该抗体与其抗原结合。本文提供了示例性的竞争测定。

[0065] 当在本文中用于两种或多种抗体的上下文中时,术语“与……竞争”或“与……交叉竞争”表明两种或多种抗体竞争结合HER2;如果一种抗体与一种或多种其他抗体竞争25%或更多,则该抗体“阻断”或“交叉阻断”一种或多种其他抗体与HER2结合,其中25%-74%代表“部分阻断”且75%-100%代表“完全阻断”。除非上下文另有定义或否定,否则术语“与……竞争”、“与……交叉竞争”、“阻断”或“交叉阻断”在本文中使用时也旨在涵盖此类抗体对。

[0066] 术语“表位”是指抗体结合的抗原分子上的特定位点。

[0067] 如本文所用,术语“独立地”意指当从多个可能的取代基中选择超过一个取代基时,这些取代基可以相同或不同。

[0068] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触,而没有过度毒性、刺激或其他问题或并发症,且具有与合理的效益/风险比相称的化合物、缀合物、材料、组合物和/或剂型。

[0069] 如本文所用,术语“药物组合物”是指混合物、制剂或溶液,其包含至少一种用于向受试者(例如哺乳动物或人类)施用的治疗剂,以治疗影响受试者的特定疾病或病症。本发明的药物组合可配制成适合肠内或肠胃外施用的药物组合物,例如糖衣片剂、片剂、胶囊或栓剂或安瓿。如果没有另外说明,则这些以本身已知的方式制备,例如通过对本领域技术人员显而易见的各种常规混合、粉碎、直接压缩、颗粒化、包被糖衣、溶解、冻干工艺或制造技术。应理解,每种剂型的单个剂量中包含的组合配偶体的单位含量本身不必构成有效量,因为可以通过施用多个剂量单位达到必要的有效量。本领域的普通技术人员可以通过常规实验针对剂型的特定所需特性选择一种或多种上述载体,且没有任何过度负担。所用每种载体的量可在本领域常规范围内变化。本文提供的药物组合物可以是无菌注射制剂的形式,例如无菌注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可以根据已知技术使用上文提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如1,3-丁二醇中的溶液或制备为冻干粉。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常可以使用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的单甘油酯或双甘油酯。此外,脂肪酸(例如油酸)同样可用于制备注射剂。

[0070] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treat)”描述为了对抗疾病、病症或病变而对患者进行的管理和护理,且包括施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物,以缓解疾病、病症或病变的症状或并发症,或以消除疾病、病症或病变。术语“治疗”还可包括对体外细胞或动物模型的治疗。

[0071] 如本文所用,术语“预防(preventing)”、“预防(prevent)”或“保护……对抗”描述了减少或消除此类疾病、病症或病变的症状或并发症的发作。

[0072] 如本文所用,术语“受试者”包括人类和非人类动物,以及细胞系、细胞培养物、组织和器官。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。哺乳动物可以是例如人类或适当的非人类哺乳动物,例如灵长类、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者也可以是鸟或家禽。在一些实施方案中,受试者是人类。

[0073] 如本文所用,术语“有此需要的受试者”是指患有疾病或具有增加的患病风险的受试者。有此需要的受试者可以是先前被诊断或确认患有本文所公开的疾病或病变的受试者。有此需要的受试者也可以是正患有本文所公开的疾病或病变的受试者。可替代地,有此需要的受试者可以是相对于一般人群具有增加的患有此类疾病或病变风险的受试者(即,相对于一般人群易于患有此类病变的受试者)。有此需要的受试者可以患有本文所公开的难治的或抗性的疾病或病变(即,本文所公开的对治疗没有反应或尚未有反应的疾病或病变)。受试者可在治疗开始时具有抗性或在治疗期间变得具有抗性。在一些实施方案中,有此需要的受试者接受了对于本文所公开的疾病或病变的所有已知有效疗法且均失败。在一些实施方案中,有此需要的受试者接受了至少一种先前的疗法。

[0074] 术语“治疗有效量”是指包括本公开的缀合物在内的活性化合物或药剂的量,其在组织系统、动物或人类中引发研究人员、兽医、医学博士或其他临床医生所寻求的生物或药物反应,包括缓解或部分缓解所治疗的疾病、综合征、病症或病变的症状。

[0075] 如本文所定义,“有效量”旨在意指当将缀合物施用于需要此类治疗的患者时,足以有效治疗或预防的量。对应于这种量的给定缀合物的量将根据诸如特定缀合物(例如所述特定缀合物的效力(pIC_{50})、功效(EC_{50})和生物半衰期)、疾病状况及其严重性、需要治疗的患者身份(例如年龄、体型和体重)等因素而变化,但仍然可以由本领域技术人员常规地确定。同样地,缀合物治疗的持续时间以及施用的时间段(剂量之间的时间段以及剂量的时间安排,例如餐前/餐时/餐后)将根据需要治疗的哺乳动物的身份(例如体重)、特定的缀合物及其性质(例如药代动力学性质)、疾病或病变及其严重性以及所使用的特定组合物和方法而变化,但仍然可以由本领域技术人员确定。

[0076] 术语“组合物”是指包含治疗有效量的特定成分的产品,以及直接或间接由特定量的特定成分组合而产生的任何产品。

[0077] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备基本安全、无毒且既无生物学不良影响也无其他不良影响的药物组合物的赋形剂,并且包括用于兽医用途以及人类药物用途可接受的赋形剂。如说明书和权利要求书中所用,“药学上可接受的赋形剂”包括一种或多种这样的赋形剂。

[0078] 如本文所用,术语“STING激动剂”是指能够与STING相互作用的化合物或部分,例如通过与STING结合和/或诱导下游信号转导(例如特征为激活与STING功能相关的分子)。这包括STING、IRF3和/或NF- κ B的直接磷酸化,并且也可包括STAT6。在一些方面,STING通路激活导致I型干扰素(主要是IFN- α 和IFN- β)的产生增加和/或干扰素刺激基因的表达。

[0079] 如本文所用,术语“STING激动剂药物部分”是指源自STING激动剂并且能够与STING相互作用的部分。在一些方面,STING激动剂药物部分是源自STING激动剂的部分,以允许该部分连接到本公开缀合物的其余部分。

[0080] 如本文所用,“免疫疗法”是指激活或抑制免疫系统或免疫系统组成部分的药剂。示例性免疫疗法包括但不限于单克隆抗体、免疫检查点抑制剂、疫苗、细胞因子疗法、过继细胞疗法或免疫系统调节剂。

[0081] 如本文所用,“免疫检查点抑制剂”或“免疫检查点抑制药剂”或“免疫检查点阻断剂”或“免疫检查点调节剂”是指结合抑制性免疫检查点蛋白并阻断其活性,从而使免疫系统能够识别肿瘤细胞并允许持续的免疫治疗反应的药剂。抑制可以是竞争性或非竞争性抑

制,可以是位阻的或别构的。在免疫检查点蛋白为免疫刺激蛋白的情况下,免疫检查点抑制剂发挥作用以促进免疫刺激蛋白的活性,例如通过结合并激活刺激性免疫检查点蛋白或通过抑制,通过干扰(例如通过结合或失活)刺激性免疫检查点蛋白的抑制剂。免疫检查点抑制剂的一个实例是抗免疫检查点蛋白抗体。

[0082] 如本文所用,“免疫检查点”是指免疫系统的抑制性通路,其负责维持自身耐受性并调节外周组织中生理免疫反应的持续时间和幅度,以最小化侧支组织(collateral tissue)损伤。免疫检查点由免疫检查点蛋白调节。

[0083] 如本文所用,“免疫检查点蛋白”是指调节或调控免疫反应程度的蛋白,例如受体(例如CTLA4或PD-1)或配体(例如PD-L1)。免疫检查点蛋白可以是抑制性的或刺激性的。具体地,免疫检查点蛋白对免疫反应的激活是抑制性的。因此,对抑制性免疫检查点蛋白的抑制可刺激或激活免疫反应,例如T细胞活化和增殖。

[0084] 如本文所用,“组合疗法”是指给予受试者用于治疗疾病或病变的两种或更多种治疗剂(例如至少两种或至少三种治疗剂)的治疗。出于本文的目的,组合疗法包括使用靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的疗法。

[0085] 如本文所用,“共同施用(co-administration)”、“共同施用(co-administering)”或“共同施用(co-administered)”是指在足够接近的时间内施用至少两种不同的治疗剂。此类施用可以按任何顺序进行,包括同时施用,以及从几秒到几天的时间间隔顺序。此类施用还可以包括对一种药剂和/或独立地对另一种药剂的多于单次的施用。药剂的施用可以通过相同或不同的途径进行。

[0086] 如本文所用,与药物施用相关的术语“同时施用”是指使得各个药物同时存在于受试者体内的药物施用方式。除了相伴施用(经由相同或替代途径)药物外,同时施用还可包括在不同时间施用(经由相同或替代途径)药物。

[0087] 如本文所用,术语“至少一个”项目或“一个或多个”项目各自包括从列表中选择的项目以及从列表中选择的一个或多个项目的混合物。

[0088] 如本文所用,术语“免疫反应”涉及以下中的任意一个或多个:特异性免疫反应、非特异性免疫反应、特异性和非特异性反应二者、先天反应、初次免疫反应、适应性免疫、二次免疫反应、记忆性免疫反应、免疫细胞活化、免疫细胞增殖、免疫细胞分化和细胞因子表达。

[0089] 本公开的缀合物可用于治疗或改善受STING激动作用影响的病毒感染、疾病、综合征、病症或病变的方法。此类方法包括、由以下组成和/或基本由以下组成:向需要此类治疗、改善和/或预防的受试者(包括动物、哺乳动物和人类)施用治疗有效量的本公开的缀合物,或其对映体、非对映异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0090] 如本文所用,术语“本公开的缀合物(conjugate(s) of the disclosure)”或“本公开的缀合物(conjugate(s) of the present disclosure)”意指如本文所定义的任何形式的缀合物,即任何互变异构形式、任何同分异构形式、任何盐或非盐形式(例如作为游离酸或碱形式,或作为盐,特别是其药学上可接受的盐)及其任何物理形式(例如包括非固体形式(例如液体或半固体形式)和固体形式(例如无定形或结晶形式、特定的多晶型形式、溶剂化物形式,包括水合物形式(例如一水合物、二水合物和半水合物))),以及各种形式的混合物。

[0091] 因此,本公开包括如本文所公开的缀合物,以其任何盐或非盐形式及其任何物理

形式,以及各种形式的混合物。虽然这些包括在本公开内,但应理解,本公开的缀合物,以其任何盐或非盐形式及其任何物理形式,可具有不同的活性水平、不同的生物利用度和不同的处理性质,以用于配制目的。

[0092] 应当理解,贯穿本说明书全文,当组合物描述为具有、包括或包含特定组分时,但也预想到组合物基本上由所述组分组成或由所述组分组成。类似地,当方法或工艺描述为具有、包括或包含特定工艺步骤时,工艺也基本上由所述工艺步骤组成或由所述工艺步骤组成。进一步地,应当理解,只要本发明保持可行,步骤的顺序或执行某些行为的顺序并不重要。此外,可以同时进行两个或更多个步骤或行为。

[0093] 除非另有说明,本文使用的所有百分比和比率按重量计算。本公开的其他特征和优点从不同的实施例中显而易见。所提供的实施例说明了可用于实践本公开的不同组分和方法。所述实施例不限制要求保护的公开内容。基于本公开,本领域技术人员可以识别并采用可用于实践本公开的其他组分和方法。

[0094] HER2抗体

[0095] 在一些方面,适合缀合的HER2抗体结合可溶形式或膜结合形式(即当在细胞表面表达时)的人HER2。在一些方面,本公开提供了结合HER2并且为人源化或全人源的单克隆抗体。在一些方面,本公开提供了特异性结合HER2的单克隆抗体。这些抗体在本文中统称为“HER2”抗体。

[0096] 在一些方面,适合缀合的HER2抗体以 $\leq 1\mu\text{M}$ (例如 $\leq 100\text{nM}$; $\leq 10\text{nM}$; $\leq 1\text{nM}$)的平衡解离常数(K_d 或 K_p)与HER2表位结合。在一些方面,本公开提供了结合HER2并且为人源化或全人源的单克隆抗体。例如,本文提供的HER2抗体表现出的 K_d 大约在 $\leq 1\text{nM}$ 至约 1pM 范围内。

[0097] 在一些方面,本文公开的HER2抗体用于调控、阻断、抑制、降低、拮抗、中和或以其他方式干扰HER2的功能活性。在一些方面,HER2的功能活性包括例如调控PI3K-Akt通路活性。在一些方面,HER2抗体通过部分或完全调控、阻断、抑制、降低、拮抗、中和或以其他方式干扰PI3K-Akt通路活性来完全或部分抑制HER2功能活性。使用任何本领域公认的检测PI3K-Akt通路活性的方法来评估PI3K-Akt通路活性,所述方法包括但不限于在存在和不存在本文公开的抗体或抗原结合片段的情况下检测磷酸化Akt的水平。

[0098] 在一些方面,当在HER2抗体存在下HER2功能活性的水平与不存在与本文描述的HER2抗体结合的情况下HER2功能活性的水平相比降低至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)时,认为HER2抗体完全调控、阻断、抑制、降低、拮抗、中和或以其他方式干扰HER2功能活性。在一些方面,当在HER2抗体存在下HER2活性水平与不存在与本文描述的HER2抗体结合的情况下HER2活性水平相比降低少于95%(例如10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、85%或90%)时,认为HER2抗体部分调控、阻断、抑制、降低、拮抗、中和或以其他方式干扰HER2功能活性。

[0099] 在一些方面,本文公开的示例性HER2抗体包括XMT-1519抗体。该抗体对人HER2表现出特异性,并且已显示可在体外抑制HER2的功能活性。

[0100] 在一些实施方案中,本文公开的包括HER2单克隆抗体XMT-1519的抗体或其抗原结合片段包括重链(HC)、重链可变区(VH)、轻链(LC)和轻链可变区(VL),如下表1中展示的氨基酸和相应的核酸序列所示。每种抗体的可变重链区和可变轻链区在以下的氨基酸序列中

用阴影表示。重链和轻链的互补决定区 (CDR) 在以下展示的氨基酸序列中用下划线表示。

[0101] 表1:HER2人源或人源化单克隆抗体XMT-1519序列

SEQ ID NO:	序列描述	SEQ IDNO:	序列描述
1	全长人 HER2 受体	9	XMT-1519 轻链可变区
2	XMT-1519 重链可变区	10	XMT-1519 轻链恒定区
3	XMT-1519 IgG1 重链恒定区	11	XMT-1519 轻链氨基酸序列
4	XMT-1519 重链氨基酸序列	12	XMT-1519 CDRL1
5	XMT-1519 CDRH1	13	XMT-1519 CDRL2
6	XMT-1519 CDRH2	14	XMT-1519 CDRL3
7	XMT-1519 CDRH3	15	XMT-1519 轻链可变区核酸序列
8	XMT-1519 重链可变区核酸序列	16	人 HER2 受体的胞外结构域(ECD)

[0103] 本文公开的抗体及其抗原结合片段特异性结合包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的全长人HER2受体上的表位。

[0104] 本文公开的抗体及其抗原结合片段特异性结合包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的人HER2受体胞外结构域(ECD)上的表位。

[0105] 在一些实施方案中,本公开的抗体表现出与本领域中描述的抗体不同的HER2结合特性。在一些实施方案中,本文公开的抗体与HER2的不同表位结合,因为它们交叉阻断彼此与HER2的结合但不阻断曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、Fab37或chA21与HER2的结合。进一步地,与已知抗体相反,本文公开的抗体可以有效地内化到表达HER2的细胞中,而不会促进细胞增殖。

[0106] 在一些实施方案中,本文公开的抗体是全人源的单克隆抗体,其结合新表位和/或具有关于治疗用途的其他有利特性。在一些实施方案中,示例性特性包括但不限于对以高水平或低水平表达人HER2的癌细胞的有利结合特性、与人和恒河猴重组HER2的特异性结合、与HER2结合后的有效内化、当作为抗体药物缀合物(ADC)施用时代杀死高水平或低水平表达HER2的癌细胞的高能力、对表达HER2的癌细胞的增殖没有显著的激动作用、和/或提供有效的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)以杀死表达HER2的细胞,以及上述特性的任何组合。

[0107] 在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包括人HER2受体胞外结构域的残基452至531、SEQ ID NO:1的残基474至553或SEQ ID NO:16的残基452至531。

[0108] 在一些实施方案中,本文公开的抗体包括抗体或其抗原结合片段,其与人HER2受体结构域IV的N末端的至少一部分结合,但不与结合人HER2受体表位4D5的抗体交叉竞争。

在一些实施方案中,本文描述的抗体或其抗原结合片段不与曲妥珠单抗交叉竞争结合人HER2受体,因为已知曲妥珠单抗结合人HER2受体表位4D5。如本文所用,术语人HER2受体表位4D5是指人HER2受体胞外结构域的氨基酸残基529至627、SEQ ID NO:1的残基551至649或SEQ ID NO:16的残基529至627。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段也与恒河猴HER2受体上的至少一个表位结合。

[0109] 在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含人HER2受体胞外结构域的残基452至500、SEQ ID NO:1的残基474至522或SEQ ID NO:16的残基452至500。

[0110] 在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含选自人HER2受体胞外结构域的氨基酸残基E521、L525和R530中的至少一个氨基酸残基,例如SEQ ID NO:1的残基543、547和552,以及SEQ ID NO:16的残基521、525和530。在一些实施方案中,本文公开的抗体包括特异性结合人HER2受体胞外结构域表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含选自人HER2受体胞外结构域的氨基酸残基E521、L525和R530中的至少两个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位至少包含人HER2受体胞外结构域的氨基酸残基E521、L525和R530。在一些实施方案中,这些抗体或其抗原结合片段中的任何一个或全部还结合恒河猴HER2受体上的至少一个表位。

[0111] 在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括抗体或其抗原结合片段,其与人HER2受体结构域III的至少一部分和结构域IV的N末端的至少一部分结合,但不与Fab37单克隆抗体或与人HER2受体表位4D5结合的抗体交叉竞争。在一些实施方案中,本文描述的抗体或其抗原结合片段不与Fab37单克隆抗体和/或曲妥珠单抗交叉竞争与人HER2受体的结合。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段还与恒河猴HER2受体上的至少一个表位结合。

[0112] 在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含人HER2受体胞外结构域的残基520至531、SEQ ID NO:1的残基542至553或SEQ ID NO:16的残基520至531。

[0113] 在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含至少一个选自人HER2受体胞外结构域残基C453、H456、H473、N476、R495、G496、H497和W499的氨基酸残基,例如SEQ ID NO:1的残基475、478、495、498、517、518、519和521或SEQ ID NO:16的残基453、456、473、476、495、496、497和499。在一些实施方案中,本文公开的抗体包括特异性结合人HER2受体胞外结构域表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含选自人HER2受体胞外结构域的氨基酸残基C453、H456、H473、N476、R495、G496、H497和W499的至少两个氨基酸残基、至少三个氨基酸残基、至少四个氨基酸残基、至少五个氨基酸残基或至少六个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文公开的抗体包括特异性结合人HER2受体胞外结构域表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位至少包含人HER2受体胞外结构域的氨基酸残基C453、H456、H473、N476、R495、G496、H497和W499。在一些实施方案中,这些抗体或其抗原结合片段中的任何一个或全部还结合恒河猴HER2受体上的至少一个表位。

[0114] 在一些实施方案中,本文公开的抗体还包括特异性结合人HER2受体表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含选自人HER2受体胞外结构域的残基C453、H473、N476、R495、

H497和W499的至少一个氨基酸残基,例如SEQ ID NO:1的残基475、495、498、517、519和521或SEQ ID NO:16的残基453、473、476、495、497和499。在一些实施方案中,本文公开的抗体包括特异性结合人HER2受体胞外结构域表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位包含选自人HER2受体胞外结构域氨基酸残基C453、H473、N476、R495、H497和W499的至少两个氨基酸残基、至少三个氨基酸残基、至少四个氨基酸残基、至少五个氨基酸残基,或至少六个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文公开的抗体包括特异性结合人HER2受体胞外结构域表位的抗体或其抗原结合片段,所述表位至少包含人HER2受体胞外域氨基酸残基C453、H473、N476、R495、H497和W499。在一些实施方案中,这些抗体或其抗原结合片段中的任何一个或全部还结合恒河猴HER2受体上的至少一个表位。

[0115] 在一些实施方案中,这些抗体对人HER2表现出特异性,并且它们已被证明可以调控(例如,阻断、抑制、降低、拮抗、中和或以其他方式干扰)PI3K-Akt通路,该通路通过降低磷酸化AKT的水平促进细胞存活。在一些实施方案中,这些抗体从HER2表达细胞的细胞表面内化的速率与曲妥珠单抗或其生物类似物内化的速率相同或基本相似。在一些实施方案中,这些抗体和抗原结合片段的内化速率约为在4小时内化时刻0时总表面结合的50%。

[0116] 在一些实施方案中,本文公开的抗体包含重链可变区,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:2的序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性,以及轻链可变区,其氨基酸序列与选自SEQ ID NO:9的序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性。

[0117] 在一些实施方案中,本文公开的抗体包含重链氨基酸序列,其与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性,以及轻链氨基酸序列,其与SEQ ID NO:11的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高同一性。

[0118] 在一些实施方案中,本文公开的抗体包含SEQ ID NO:2的重链可变区氨基酸序列和SEQ ID NO:9的轻链可变区氨基酸序列。

[0119] 在一些实施方案中,本文公开的抗体包含SEQ ID NO:4的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:11的轻链氨基酸序列。

[0120] 在一些实施方案中,本文公开的抗体包含SEQ ID NO:5的CDRH1氨基酸序列、SEQ ID NO:6的CDRH2氨基酸序列、SEQ ID NO:7的CDRH3氨基酸序列、SEQ ID NO:12的CDRL1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的CDRL2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的CDRL3氨基酸序列。

[0121] 在一些实施方案中,本文公开的抗体包含可变域序列中的一个或多个保守氨基酸取代,例如可变域序列中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个保守取代。在一些实施方案中,这些保守氨基酸取代位于CDR区中,例如横跨所有CDR中累积产生1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个保守取代。在一些实施方案中,每个CDR序列中可存在多达1、2、3或4个保守氨基酸取代,例如在SEQ ID NO:5-7和12-14中。

[0122] 本领域技术人员将认识到,无需过多实验即可确定单克隆抗体是否具有与单克隆抗体XMT-1519相同的特异性,其方法为确定前者是否阻止后者与天然结合配偶体或已知与HER2相关的其他分子结合。在一些实施方案中,如果所测试的单克隆抗体与本文公开的单

所述表位包含人HER2受体胞外结构域的残基452至531、SEQ ID NO:1的残基474至553或SEQ ID NO:16的残基452至531。

[0132] 在一些实施方案中, d_{15} 为2、4、6或8。在一些实施方案中, d_{15} 为6或8。

[0133] 在一些实施方案中, d_{15} 为8。在一些实施方案中, d_{15} 为6。

[0134] HER2靶向疗法

[0135] 本文已考虑将任何合适的HER2靶向疗法用于本公开的组合和方法中。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是特异性结合HER2的抗体或其抗原结合片段、特异性结合HER2的第二靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物或HER2小分子抑制剂。

[0136] 在一些实施方案中, HER2靶向疗法是HER2抗体、HER2二聚化抑制剂抗体或HER2抗体与HER2二聚化抑制剂抗体的组合。

[0137] 在一些实施方案中, HER2靶向疗法是HER2抗体、HER2二聚化抑制剂抗体或HER2抗体与HER2二聚化抑制剂抗体的组合。在一些实施方案中, HER2抗体、HER2二聚化抑制剂抗体或HER2抗体与HER2二聚化抑制剂抗体的组合是曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或玛格妥昔单抗或其生物类似物。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是曲妥珠单抗或帕妥珠单抗或其组合。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是曲妥珠单抗。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是帕妥珠单抗。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是玛格妥昔单抗或其生物类似物。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是曲妥珠单抗生物类似物或帕妥珠单抗生物类似物或曲妥珠单抗生物类似物和帕妥珠单抗生物类似物的组合。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是曲妥珠单抗生物类似物。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是帕妥珠单抗生物类似物。在一些实施方案中, HER2靶向疗法是曲妥珠单抗生物类似物和帕妥珠单抗生物类似物的组合。

[0138] 在一些实施方案中, 所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与下述的组合: 至少一种HER2抗体、至少一种HER2二聚化抑制剂抗体或至少一种HER2抗体与至少一种HER2二聚化抑制剂抗体的组合。在一些实施方案中, 所述组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与下述的组合: 曲妥珠单抗或帕妥珠单抗或其组合或玛格妥昔单抗。在一些实施方案中, 所述组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与下述的组合: 曲妥珠单抗或帕妥珠单抗或其组合。在一些实施方案中, 所述组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与玛格妥昔单抗的组合。在一些实施方案中, 所述组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与下述的组合: 至少一种曲妥珠单抗生物类似物或至少一种帕妥珠单抗生物类似物或其组合或至少一种玛格妥昔单抗生物类似物。在一些实施方案中, 所述组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与下述的组合: 至少一种曲妥珠单抗生物类似物或至少一种帕妥珠单抗生物类似物或其组合。在一些实施方案中, 该组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与至少一种玛格妥昔单抗生物类似物的组合。

[0139] 在一些实施方案中, 包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与下述联合施用: 至少一种HER2抗体、至少一种HER2二聚化抑制剂抗体或其组合或玛格妥昔单抗。在一些实施方案中, 包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与下述组合施用: 至少一种曲妥珠单抗或至少一种帕妥珠单抗或其组合或至少一种玛格妥昔单抗。在一些实施方案中, 包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与下述组合施用: 至少一种曲妥珠单抗生物类似物或

至少一种帕妥珠单抗生物类似物或其组合或至少一种玛格妥昔单抗生物类似物。

[0140] 在一些实施方案中,HER2靶向疗法是特异性结合HER2的HER2靶向抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,HER2靶向抗体-药物缀合物是例如恩美曲妥珠单抗(T-DM1)(Kadcyla®)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)或其生物类似物。

[0141] 在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与至少一种HER2靶向抗体-药物缀合物的组合。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与恩美曲妥珠单抗(T-DM1)(Kadcyla®)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)的组合。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与恩美曲妥珠单抗(T-DM1)(Kadcyla®)生物类似物或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)生物类似物的组合。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与恩美曲妥珠单抗(T-DM1)(Kadcyla®)或其生物类似物的组合。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)或其生物类似物的组合。

[0142] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与至少一种HER2靶向抗体-药物缀合物组合施用。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与恩美曲妥珠单抗(T-DM1)(Kadcyla®)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)组合施用。

[0143] 在一些实施方案中,HER2靶向疗法是HER2小分子抑制剂。在一些实施方案中,HER2小分子抑制剂是例如图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与至少一种HER2小分子抑制剂的组合。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼的组合。

[0144] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与至少一种HER2小分子抑制剂(例如诸如图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼)组合施用。

[0145] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物增强了HER2靶向疗法的功效。

[0146] 免疫疗法

[0147] 本文考虑了任何合适的免疫疗法用于本公开的组合和方法。在一些实施方案中,免疫疗法是免疫检查点抑制剂,包括但不限于免疫检查点分子结合蛋白、小分子抑制剂、抗体、抗体衍生物(包括Fab片段和scFv)、抗体-药物缀合物、反义寡核苷酸、siRNA、核酸适配体、肽和肽模拟物。降低免疫检查点分子的表达和/或活性的抑制性核酸也可用于本文公开的组合和方法中。

[0148] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂降低一种或多种免疫检查点蛋白的表达或活性。在另一些实施方案中,免疫检查点抑制剂降低一种或多种免疫检查点蛋白与其配体之间的相互作用。参见例如US20160101 128。

[0149] 在一些实施方案中,适用于本公开的组合和方法的免疫检查点抑制剂是单克隆抗体、人源化抗体、全人源抗体、融合蛋白或其组合。

[0150] 在一些实施方案中,所述组合物包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与至少一种免疫检查点抑制剂的组合。在一些实施方案中,所述组合物包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与下述的组合:单克隆抗体、人源化抗体、全人源抗体、融合蛋白或其组合。

[0151] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

[0152] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂是帕博利珠单抗(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、匹地利珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、度伐利尤单抗(MEDU4736)、MPDL3280A、BMS-936559、IPH2101、TSR-042、TSR-022、西米普利单抗、伊匹单抗、利瑞鲁单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、多塔利单抗、替西木单抗或其组合。

[0153] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗。

[0154] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是帕博利珠单抗、多塔利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是帕博利珠单抗。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是多塔利单抗。

[0155] 在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种PD-1抑制剂或至少一种PD-L1抑制剂。

[0156] 在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和多塔利单抗。在一些实施方案中,所述组合包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和帕博利珠单抗。

[0157] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与至少一种免疫检查点抑制剂组合施用。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与至少一种PD-1抑制剂或至少一种PD-L1抑制剂组合施用。

[0158] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗组合施用。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与多塔利单抗组合施用。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合与帕博利珠单抗组合施用。

[0159] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物增强免疫疗法(例如免疫检查点抑制剂)的功效。

[0160] 使用方法

[0161] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或病变

的方法,包括向受试者施用治疗有效量的至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂。

[0162] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的疾病或病变的方法,包括向受试者施用治疗有效量的至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂。

[0163] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或病变的方法,包括向受试者施用至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂。

[0164] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的疾病或病变的方法,包括向受试者施用至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂。

[0165] 在一些实施方案中,本公开提供了一种激活或增强受试者中STING活性的方法,包括向受试者施用本文公开的组合法,即至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂。

[0166] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法,包括向受试者施用有效量的本文公开的组合法。

[0167] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法,包括向受试者施用本文公开的组合法。

[0168] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法,用于治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病变。

[0169] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法,用于治疗有此需要的受试者的疾病或病变。

[0170] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法,用于治疗受试者的STING介导的疾病或病变。

[0171] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法的用途,用于治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病变。

[0172] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法的用途,用于治疗有此需要的受试者的疾病或病变。

[0173] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法的用途,用于治疗有此需要的受试者的癌症。

[0174] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法的用途,用于治疗有此需要的受试者的STING介导的疾病或病变。

[0175] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法在制造用于治疗有此需要的受试者的疾病或病变的药物中的用途。

[0176] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法在制造用于治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病变的药物中的用途。

[0177] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法在制造用于治疗受试者的STING介导的疾病或病变的药物中的用途。

[0178] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合法在制造用于治疗有此需要

的受试者的癌症的药物中的用途。

[0179] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合疗法的用途,用于有此需要的受试者的疾病或病变的治疗或预防。

[0180] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合疗法的用途,用于有此需要的受试者的疾病或病变的治疗。

[0181] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合疗法的用途,用于治疗受试者的STING介导的疾病或病变。

[0182] 在一些实施方案中,本公开提供了本文公开的组合疗法的用途,用于有需要的受试者的癌症的治疗。

[0183] 在一些实施方案中,所述组合包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂。

[0184] 在一些实施方案中,将本文公开的组合疗法施用于受试者。

[0185] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病变的方法,包括向受试者施用有效量的至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂;其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在生物降解时释放一种或多种治疗剂。

[0186] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有此需要的受试者的疾病或病变的方法,包括向受试者施用有效量的至少一种本公开的缀合物;其中所述靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在生物降解时释放一种或多种治疗剂。

[0187] 在一些实施方案中,疾病或病变是癌症。

[0188] 在一些实施方案中,所述癌症选自肛门癌、星形细胞瘤、白血病、淋巴瘤、头颈癌、肝癌、睾丸癌、宫颈癌、肉瘤、血管瘤、食管癌、眼癌、喉癌、口腔癌症、间皮瘤、皮肤癌、骨髓瘤、口腔癌、直肠癌、结直肠癌(CRC)、咽喉癌、膀胱癌、乳腺癌、尿路上皮癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠癌、胰腺癌、肾癌、胃癌和胃食管结合部癌。

[0189] 在一些实施方案中,所述癌症选自乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0190] 在一些实施方案中,本文公开的组合疗法可用于治疗、预防、延缓乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0191] 在一些实施方案中,本文公开的组合疗法可用于治疗、预防、延缓乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。在一些实施方案中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是HER2阳性(HER2+)乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是HER2阴性(HER2-)乳腺癌。在一些实施方案中,HER2+乳腺癌是转移性HER2+乳腺癌。在一些实施方案中,HER2-乳腺癌是转移性HER2-乳腺癌。

[0192] 在一些实施方案中,患有乳腺癌的受试者已接受过至少一、至少二、至少三或至少四期先期乳腺癌治疗。在一些方面,受试者已接受过三或三期以上乳腺癌治疗。在一些方面,患有HER2+转移性乳腺癌的受试者已接受过三或三期以上乳腺癌治疗。

[0193] 在一些实施方案中,本文公开的组合疗法可用于治疗、预防、延缓胃癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0194] 在一些实施方案中,本文公开的组合疗法可用于治疗、预防、延缓胃食管结合部癌

的进展或以其他方式改善其症状。

[0195] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗、预防、延缓结直肠癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0196] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗、预防、延缓非小细胞肺癌(NSCLC)的进展或以其他方式改善其症状。

[0197] 在一些实施方案中,受试者患有复发性或转移性实体肿瘤并具有HER 2+的表达。

[0198] 在一些实施方案中,所述疾病或病变是癌前综合征。

[0199] 在一些实施方案中,包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合物可用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0200] 在一些实施方案中,包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法的组合物可用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0201] 在一些实施方案中,包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种免疫检查点抑制剂的组合物可用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0202] 在一些实施方案中,包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合物与下述组合施用:至少一种HER2抗体、至少一种HER2二聚化抑制剂抗体或至少一种HER2抗体和至少一种HER2二聚化抑制剂抗体的组合,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0203] 在一些实施方案中,包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合物与下述组合施用:曲妥珠单抗或帕妥珠单抗或其组合或玛格妥昔单抗,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0204] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合物与下述组合施用:至少一种曲妥珠单抗原生物类似物或至少一种帕妥珠单抗原生物类似物或其组合或玛格妥昔单抗,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0205] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合物与至少一种HER2靶向抗体-药物缀合物(恩美曲妥珠单抗(T-DM1)(Kadcyla®)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®))组合施用,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0206] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合物与曲妥珠单抗或曲妥珠单抗原生物类似物组合施用,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合物与恩美曲妥珠单抗(T-DM1)(Kadcyla®)或恩美曲妥珠单抗(T-DM1)

(Kadcyla®)的生物类似物组合施用,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)的生物类似物组合施用,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。

[0207] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与曲妥珠单抗或曲妥珠单抗原生物类似物组合施用,用于治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与曲妥珠单抗或曲妥珠单抗原生物类似物组合施用,用于在已接受过至少一、至少二、至少三或至少四期先期乳腺癌治疗的受试者中治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0208] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) (Kadcyla®)或恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) (Kadcyla®)生物类似物组合施用,用于治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与恩美曲妥珠单抗 (T-DM 1) (Kadcyla®)或恩美曲妥珠单抗 (T-DM 1) (Kadcyla®)生物类似物组合施用,用于在已接受过至少一、至少二、至少三或至少四期先期乳腺癌治疗的受试者中治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0209] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)生物类似物组合施用,用于治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)或德曲妥珠单抗(曲妥珠单抗-德卢替康)(Enhertu®)生物类似物组合施用,用于在已接受过至少一、至少二、至少三或至少四期先期乳腺癌治疗的受试者中治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0210] 在一些实施方案中,包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与至少一种HER2小分子抑制剂(例如图卡替尼、来那替尼或拉帕替尼)组合施用,用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。

[0211] 在一些实施方案中,组合物疗法包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物与至少一种免疫检查点抑制剂的组合,可用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。

[0212] 在一些实施方案中,组合物疗法包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂

抗体-药物缀合物与下述的组合：单克隆抗体、人源化抗体、全人源抗体、融合蛋白或其组合，可用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状：乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。

[0213] 在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与至少一种免疫检查点抑制剂组合施用，用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状：乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。

[0214] 在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与至少一种PD-1抑制剂或至少一种PD-L1抑制剂组合施用，用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状：乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。

[0215] 在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、多塔利单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗组合施用，用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状：乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与多塔利单抗组合施用，用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状：乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与帕博利珠单抗组合施用，用于治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状：乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或结直肠癌。

[0216] 在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与多塔利单抗组合施用，用于治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与多塔利单抗组合施用，用于在已接受过至少一、至少二、至少三或至少四期先期乳腺癌治疗的受试者中治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0217] 在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与帕博利珠单抗组合施用，用于治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。在一些实施方案中，包括至少一种本公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的组合疗法与帕博利珠单抗组合施用，用于在已接受过至少一、至少二、至少三或至少四期先期乳腺癌治疗的受试者中治疗、预防、延缓HER2阳性 (HER2+) 转移性乳腺癌的进展或以其他方式改善其症状。

[0218] 在一些实施方案中，所述方法包括通过在使用本文公开的组合物治疗之前，通过IHC测试或FISH (荧光原位杂交阴性) 测量来确认受试者的HER2评分，以识别或以其他方式细化 (例如分层) 适合于本文公开的组合物治疗的患者群体。IHC测试测量癌症组织样本 (例如乳腺癌组织样本或胃癌样本) 中细胞表面上的HER2受体蛋白的量，并且将检测到的细胞表面HER2受体水平指定为0、1+、2+或3+的HER2评分。如果受试者的HER2评分在0至1+范围内，则癌症被视为“HER2阴性”。如果评分为2+，则癌症被称为“边缘”，而评分为

3+表明癌症为“HER2阳性”。

[0219] 在一些实施方案中,通过对测试细胞群体进行的免疫组织化学(IHC)分析检测,受试者被确认为具有HER2表达的2+或3+评分,并且所述受试者也是ER阳性。在一些实施方案中,通过对测试细胞群体进行的免疫组织化学(IHC)分析检测,受试者被确认为具有HER2表达的2+或3+评分,并且所述受试者也是ER阴性。在一些实施方案中,受试者被确认为具有HER2表达的3+评分或具有通过FISH检测的基因扩增的证据。在一些实施方案中,受试者被确认为具有HER2表达的2+评分或具有通过FISH检测的基因扩增的证据。在一些实施方案中,受试者被确认为具有HER2表达的1+评分或具有通过FISH检测的基因扩增的证据。在一些实施方案中,受试者被确认为具有高HER2表达。在一些实施方案中,受试者被确认为具有低HER2表达。在一些实施方案中,测试细胞群体来源于活检样品的新鲜、未冷冻组织。在一些实施方案中,测试细胞群体来自活检样品的冷冻组织。

[0220] 在一些实施方案中,本文公开的包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合疗法,可用于在具有HER2 IHC 2+或HER2 IHC 3+的患者中治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。在一些实施方案中,乳腺癌患者也是ER阳性的。在一些实施方案中,乳腺癌患者也是ER阴性的。

[0221] 在一些实施方案中,本文公开的包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合疗法,可用于在具有HER2 IHC 1+或HER2 IHC 2+的患者中治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0222] 在一些实施方案中,本文公开的包含靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合,可用于在具有HER2 IHC 1+或HER2 IHC 2+的患者中治疗、预防、延缓下述的进展或以其他方式改善其症状:乳腺癌、胃癌、胃食管结合部癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或结直肠癌。

[0223] 在一些实施方案中,在本文提供的方法和用途的任何实施方案中使用的包含靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合可在疾病的任何阶段施用。例如,可以向患有从早期到转移性的任何阶段的癌症的患者施用组合疗法。

[0224] 在这些方法和用途的任何实施方案中使用的包括至少一种靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和至少一种HER2靶向疗法或至少一种免疫检查点抑制剂的组合疗法,既可以不与另一种治疗剂一起施用,也可以与一种或多种化疗剂或其他药剂进一步组合施用。在一些实施方案中,附加药剂是本文所描述的任何毒素。在一些实施方案中,附加药剂是(1)EGFR抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂或靶向抗EGFR抗体)、(2)BRAF抑制剂、(3)ALK抑制剂、(4)激素受体抑制剂、(5)mTOR抑制剂、(6)VEGF抑制剂或(7)癌症疫苗。在一些实施方案中,所述另外的药剂是标准的一线化疗剂,例如诸如恩美曲妥珠单抗(赫赛莱)、拉帕替尼、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、依维莫司、氟维司群、他莫昔芬、托瑞米芬、醋酸甲地孕酮、氟甲睾酮、乙炔雌二醇、紫杉醇、卡培他滨、吉西他滨、艾立布林、长春瑞滨、环磷酰胺、卡铂、多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇、顺铂、表阿霉素、伊沙匹隆、阿霉素、氟尿嘧啶、奥沙利铂、氟嘧啶、伊立替康、雷莫芦单抗、丝裂霉素、亚叶酸、西妥昔单抗、贝伐珠单抗、厄洛替尼,阿

法替尼、克唑替尼、培美曲塞、色瑞替尼、依托泊苷、长春花碱、长春新碱、异环磷酰胺、脂质体阿霉素、拓扑替康、六甲蜜胺、美法仑或醋酸亮丙瑞林。在一些实施方案中,附加药剂是赫赛莱(恩美曲妥珠单抗)。

[0225] 组合疗法和制剂

[0226] 本公开的组合物可以以单一药物组合物的形式一起施用或单独施用,并且当单独施用时,其可以同时发生或以任何顺序序贯地发生。选择本公开的组合的组分的量和施用的相对时间,以达到期望的组合物治疗效果。

[0227] 本公开的组合物可以一次性施用或根据给药方案施用,其中在给定时间段内以不同的时间间隔施用多个剂量。例如,可以每日、每周、每两周、每月、每两个月、每6个月或每年施用剂量。可以施用剂量直至达到期望的治疗效果或无限期施用以维持期望的治疗效果。本公开的组合物的合适给药方案取决于该组合物的药代动力学特性,例如吸收、分布和半衰期,其可以由本领域技术人员确定。此外,本公开的组合物的合适的给药方案(包括施用此类方案的持续时间)取决于所治疗的疾病或病变、所治疗的疾病或病变的严重性、所治疗患者的年龄和身体状况、所治疗患者的病史、同时疗法的性质、期望的治疗效果以及本领域技术人员的知识和专长范围内的类似因素。本领域技术人员将进一步理解,合适的给药方案可能需要根据个体患者对给药方案的反应或个体患者需求随时间变化而进行调整。

[0228] 应理解,本公开的组合物中的缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的施用将与合适的载体、赋形剂和其他药剂一起施用,所述药剂被掺入制剂中以提供改善的转移、递送、耐受性等。在所有药物化学家已知的处方集中可找到多种适当的制剂:Remington's Pharmaceutical Sciences (第15版,Mack Publishing Company,Easton,PA(1975)),特别是其中Blaug和Seymour所写的第87章。

[0229] 例如,组合疗法可包括一种或多种本文公开的缀合物,其与本文公开的一种或多种HER2靶向疗法或一种或多种免疫检查点抑制剂共同配制和/或共同施用。

[0230] 在一些实施方案中,药物组合物是散装或单位剂量形式。单位剂量形式是多种形式中的任何一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单泵、或小瓶。单位剂量组合物中的活性成分(例如本文公开的缀合物)的数量为有效量,并且根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将理解,有时取决于患者的年龄和病症有必要对剂量进行常规变更。剂量也取决于给药途径。

[0231] 配制药物组合物以兼容其预期的施用途径。施用途径的实例包括肠胃外给药,例如静脉内、皮内、皮下、口腔(例如吸入)、经皮(即局部)、经粘膜和直肠施用。

[0232] 在一些实施方案中,药物组合物是散装或单位剂量形式。单位剂量形式是多种形式中的任何一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单泵、或小瓶。单位剂量组合物中的活性成分(例如本文公开的缀合物)的数量为有效量,并且根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将理解,有时取决于患者的年龄和病症有必要对剂量进行常规变更。剂量也取决于给药途径。

[0233] 例如,组合疗法可包括一种或多种本文公开的缀合物,其与本文公开的一种或多种HER2靶向疗法或一种或多种免疫检查点抑制剂共同配制和/或共同施用。

[0234] 在一些实施方案中,包含靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂和附加药剂的组合被配制成单一治疗组合物,并且所述组分同时施

用。可替代地,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物、HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂和(如有任何)附加药剂彼此分离,例如各自配制成单独的治疗组合物,并且可以同时施用,或在治疗方案期间的不同时间施用。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物在HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂施用之前施用;靶向HER2的STING激动剂抗体-药物在HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂施用之后施用。如本文所描述,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的组合以单剂量或多剂量施用。

[0235] 剂量和施用

[0236] 本文提供的组合疗法包括以单剂量或多剂量施用的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的组合,其以足够发挥治疗实用效果的量施用。在一些实施方案中,活性剂以不会在接受治疗的患者中导致不良副作用的量施用,或者以与使用上述药剂之一进行单一治疗时所需的剂量和量相比,最小化或减少所观察到的副作用的量施用。例如,以单剂量或多剂量施用组合疗法,所述组合疗法包括靶向HER2的STING激动剂抗体-药物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的组合。因此,与单独施用或使用已知方法施用的HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的量相比,在本文提供的组合疗法中减少了可施用的HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的量,同时达到基本相同或改进的治疗功效。由于可施用的剂量降低,因此可以减少、最小化或避免与HER2靶向疗法或免疫检查点蛋白抗体施用相关的副作用,例如本文或其他地方描述的免疫相关的不良事件。

[0237] 本领域技术人员水平内可确定施用给受试者的活性剂的精确的量,所述活性剂包括靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂。组合疗法中此类药剂的剂量可基于给定施用途径下该药剂的标准给药方案来选择。

[0238] 应理解,精确剂量和治疗持续时间随所治疗的组织或肿瘤而定,并且可以使用已知的测试方案凭经验确定,或通过体内或体外测试数据推断,和/或可以由特定药剂的已知给药方案确定。应注意,浓度和剂量值也可能随受治疗个体的年龄、个体的体重、施用途径和/或疾病的程度或严重性以及熟练的医疗从业者水平内可考虑的其他因素而变化。通常地,选择剂量方案以限制毒性。应注意,治疗医生将知道如何以及何时终止、中断或调整疗法至更低剂量,以应对毒性或骨髓、肝脏或肾脏或其他组织功能障碍。相反地,如果临床反应不充分(排除毒性副作用),治疗医生也将知道如何以及何时将治疗调整至更高水平。还应进一步理解,对于任何特定受试者,具体的剂量方案应根据个人需要以及施用或监督制剂施用的人员的专业判断随时间进行调整,并且本文所述的浓度范围仅是示例性的,并且不旨在限制其范围。

[0239] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物组合以治疗有效量施用,以降低肿瘤体积。

[0240] 靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物施用于治疗疾病或病症(例如癌症或实体肿瘤)的量可通过标准临床技术确定。此外,可采用体外测定和动物模型来帮助确认最佳剂量范围。精确剂量可凭经验确定,其可以取决于施用途径、所治疗的疾病类型和疾病的严重程度。

[0241] HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂可以以特定给药方案的治疗有效量提供。治疗有效浓度可通过在已知的体外和体内系统中测试所述化合物(例如本文提供的测定)凭经验确定。所选的HER2靶向疗法与免疫检查点抑制剂在组合物中的浓度取决于复合物的吸

收、失活和排泄速率、复合物的物理化学特性、给药方案和施用的量,以及本领域技术人员已知的其他因素。

[0242] 所选HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂施用于治疗癌症的量可通过标准临床技术或本文所描述的其他方法确定。此外,可采用体外测定和动物模型来帮助确认最佳剂量范围。因此,精确剂量可凭经验确定,可取决于施用途径、所治疗的癌症类型和疾病进展。如有必要,特定剂量和持续时间以及治疗方案可凭经验确定或推断。可基于多种因素确定剂量水平,例如个体的体重、一般健康状况、年龄、所采用的特定化合物的活性、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合、疾病的严重性和病程,以及患者对疾病的情绪和治疗医生的判断。

[0243] 本公开的组合还可通过任何合适的施用途径来施用,包括全身施用和局部施用二者。全身施用包括口腔施用、肠胃外施用、经皮施用、直肠施用和吸入施用。肠胃外施用是指除肠内、经皮或吸入以外的施用途径,并且例如通过注射或输注。肠胃外施用包括静脉内、肌肉内和皮下注射或输注。吸入是指无论通过口腔或通过鼻腔吸入以施用到患者的肺部。局部施用包括应用于皮肤。

[0244] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂每周、每两周、每三周、每四周、每五周、每六周、每七周或每八周以输注方式施用。

[0245] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂每三周或每四周以输注方式施用。

[0246] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂同时通过输注施用。在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之前通过输注施用。在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之后通过输注施用。如本文所描述,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的组合可以以单剂量或多剂量施用。

[0247] 施用频率和时间以及剂量的量可在施用周期内定期施用,以在所需时间长度内维持活性剂的持续和/或长期作用。所提供的组合可以以每小时、每天、每周、每月、每年或一次性施用。施用周期的时间长度可凭经验确定,并且取决于所治疗的疾病、疾病的严重性、特定患者以及治疗医生技能水平内的其他考量。由本文提供的组合疗法治疗的时间长度可以是一周、两周、一个月、几个月、一年、几年或更长时间。

[0248] 在一些实施方案中,静脉内施用的免疫检查点抑制剂(例如抗免疫检查点蛋白抗体)的示例性剂量可用作确定适当剂量的出发点。剂量水平可基于多种因素确定,例如个体的体重、一般健康状况、年龄、所采用的特定化合物的活性、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合、疾病的严重性和病程、患者因疾病而导致的情绪和治疗医生的判断。

[0249] 应理解,施用的量将随所治疗的癌症类型、施用途径和可能的副作用的耐受性而定。如有需要,剂量可凭经验确定。

[0250] 对于静脉内施用,组合疗法中使用的一种或多种或所有药剂可通过推注或注射、通过输注或经其组合来施用。输注时间可以是约1分钟至3小时,例如约1分钟至约2小时、约1分钟至约60分钟、约1分钟至约90分钟或约1分钟至约120分钟。药剂可通过同时输注或

通过随后输注来施用。例如,所施用的药剂分开施用,并且在单独的袋中提供,用于单独输注。在一些实施方案中,HER2靶向抗体-药物缀合物组合和HER-2靶向疗法或免疫检查点抑制剂组合是分开配制和施用的。

[0251] 靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物可在HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之前、同时或接近同时、序贯地或间歇地施用。例如,HER2靶向抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂(例如抗免疫检查点蛋白抗体(例如抗CTLA4或抗PD-1抗体))可以共同施用或分开施用。

[0252] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之前施用。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之前最多约48小时施用。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之前约5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、16小时、18小时、20小时、22小时、24小时、30小时、36小时、40小时或最多约48小时施用。

[0253] 在一些实施方案中,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之后施用。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之后最多约48小时施用。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物在施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂后约5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、16小时、18小时、20小时、22小时、24小时、30小时、36小时、40小时或最多约48小时施用。

[0254] 施用频率和时间以及剂量的量可在施用周期内定期施用以在所需时间长度内维持活性剂的持续和/或长期作用,并且其对于靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂而言不必相同。所提供的每种活性剂或其组合的组合可以以每小时、每天、每周、每月、每年或一次性施用。施用周期的时间长度可凭经验确定,并且取决于所治疗的疾病、疾病的严重性、患者的情绪以及治疗医生技能水平内的其他考量。由本文提供的组合疗法治疗的时间长度可以是一周、两周、一个月、几个月、一年、几年或更长时间。

[0255] 例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的施用频率为每天一次、每隔一天、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在治疗过程中,剂量可以划分为多个施用周期。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物可以以所述频率在约一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、一年或更长的时间段内施用。施用频率可以贯穿整个周期相同或可以不同。例如,示例性剂量频率为至少在施用周期的第一周里每周两次。在第一周之后,频率可以持续为每周两次,可以增加至每周两次以上,或者可以减少至每周不超过一次。本领域技术人员水平内可基于所施用的具体剂量、所治疗的疾病或病症、疾病或病症的严重性、受试者的年龄和其他类似因素来确定特定的剂量频率和施用周期。

[0256] HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂可以以相同频率或以不同频率施用。例如,每次施用HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂之前,在不超过48小时内施用靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物。例如,靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物施用每个剂量之后24至48小时施用一个剂量HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂。在某些实施方案中,HER2

靶向疗法或免疫检查点抑制剂的施用频率低于靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物,但HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂施用每个剂量之前都施用一个剂量HER2靶向抗体-药物缀合物。例如,HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂以每周两次、每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用,并且以在此之前施用靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的方式施用。在另一个实施方案中,在靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物施用每个剂量之前施用一个剂量HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂。在某些实施方案中,HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的施用频率高于靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物。例如,HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂以每周两次、每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用,并且以在某些但并非全部的HER2靶向疗法剂量或检查点抑制剂剂量之后施用靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的方式施用。

[0257] 如果在停止治疗的情况下疾病症状持续存在,则可以继续治疗一段额外长度的时间。在治疗过程中,可以监测疾病和/或治疗相关毒性或副作用的证据。

[0258] 靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和/或HER2靶向疗法和/或免疫检查点抑制剂的施用周期可以定制化以添加停止治疗的时间段,以便提供离开药剂暴露的休息期。停止治疗的时间长度可以是预定的时间,或者可以取决于患者的反应如何或取决于观察到的副作用而凭经验确定。例如,可以停止治疗一周、两周、一个月或几个月。通常地,患者的给药方案周期中纳入停止治疗的时间段。

[0259] 示例性给药方案是21或28天的治疗周期或施用周期。诸如本文公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物的药剂可以在第1天施用,然后在第2天施用本公开的HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂,例如HER2靶向疗法或免疫检查点蛋白抗体,然后19或26天不给药。应理解,上述描述仅用于举例目的,并且上述的变体也可以采用。进一步地,可将类似的施用周期应用于所有施用的药剂,或者可以在本文提供的组合疗法中以其自己的给药方案采用每种施用的药剂。

[0260] 确定精确的施用周期和给药时间表在本领域技术人员水平内。如上所述,施用周期可以是任何所需的时间长度。因此,21天或28天的施用周期可以重复任意长度的时间。在治疗医生的技术水平内可取决于特定的患者和所治疗疾病的个人考量而采用符合患者需要的施用周期和给药方案。

[0261] 诊断性和预防性制剂

[0262] 本文公开的缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂用于诊断性和预防性制剂。在一个实施方案中,将本文公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂施用于具有患上一种或多种上述疾病(例如但不限于癌症)的风险的患者。可使用基因型、血清学或生化标志物来确定患者或器官对一种或多种上述适应症的易感性。

[0263] 在一些实施方案中,将本文公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和免疫检查点抑制剂施用于人类个体,所述人类个体诊断患有与一种或多种上述疾病(例如但不限于癌症)相关的临床适应症。在诊断后,施用本文公开的靶向HER2的STING激动剂抗体-药物缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂,以减轻或逆转与上述一种或多种疾病相

关的临床指征的影响。

[0264] 在一些实施方案中,用于识别适用于本文公开的缀合物和HER2靶向疗法或免疫检查点抑制剂的组合进行治疗的乳腺癌患者的方法包括,测量从患者中获得的肿瘤样品中某些特征的状态,并基于肿瘤样品中某些特征的状态识别适于治疗的患者。

[0265] 本文公开的抗体也可用于检测患者样品中的HER2,并且因此可用作诊断剂。例如,将本文公开的HER2抗体用于体外测定,例如ELISA,以检测患者样品中的HER2水平。

[0266] 在一些实施方案中,本文公开的HER2抗体固定在固体支持物上(例如微量滴定板的孔)。固定化抗体用作测试样品中可能存在的任何HER2的捕获抗体。在将固定化抗体与患者样品接触之前,冲洗固体支持物并用阻断剂(例如牛乳蛋白或白蛋白)处理,以防止分析物的非特异性吸附。

[0267] 随后用怀疑含有抗原的测试样品或用含有标准量抗原的溶液处理孔。此类样品例如来自受试者的血清样品,所述受试者怀疑具有病理学上认为可诊断的循环抗原水平。冲洗掉测试样品或标准样品后,用可检测地标记过的二抗处理固体支持物。标记的二抗用作检测抗体。测量可检测标记的水平,并通过与从标准样品中开发的标准曲线进行比较,以确定测试样品中HER2抗原的浓度。

[0268] 应理解,基于使用本文公开的HER2抗体在体外诊断测定中获得的结果,基于HER2抗原的表达水平对受试者的疾病进行分期成为可能。对于给定的疾病,从被诊断为处于疾病进展的各个阶段和/或处于疾病治疗处理的各个节点的受试者中采集血液样品。使用为进展或治疗的每个阶段提供了统计上显著的结果的样品群体,以指定可能被视为每个阶段特征的抗原浓度范围。

[0269] 本文引用的所有出版物和专利文件均通过引用并入本文,正如每个此类出版物或文件都被具体且单独地指明通过引用并入本文一样。出版物和专利文件的引用并非旨在承认任何相关的现有技术,也不构成对其内容或日期的任何承认。本发明现已通过书面说明的方式进行了描述,本领域技术人员将认识到本发明可以在多种实施方案中实践,并且前述说明和以下实施例仅用于说明目的,并非对后续权利要求的限制。

实施例

[0270] 以下实施例对本公开作出说明。这些实施例并非旨在限制本公开的范围,而是为技术人员提供指导,以制备和使用本公开的化合物、组合物和方法。虽然描述了本公开的特定实施方案,但技术人员将理解,可以在不背离本公开的精神和范围的情况下进行各种变化和修改。

[0271] 应理解,本公开的某些化合物可以是有效的免疫调节剂,且因此在处理它们时应小心谨慎。

[0272] 除非另有说明,所有起始材料均从商业供应商处获得,并且无需进一步纯化即可使用。

[0273] 缩写

[0274] 下列缩写用于以下反应方案和合成实施例。这一列表并非意味是包含本申请中使用的全部缩写的列表,因为有机合成领域的技术人员很容易理解的附加标准缩写也可用于合成方案和实施例中。

- [0275] CHT 陶瓷羟基磷灰石
- [0276] CR 完全响应
- [0277] HIC 疏水作用色谱
- [0278] HPLC 高效液相色谱
- [0279] PR 部分响应
- [0280] RP-HPLC 反相高效液相色谱
- [0281] SEC 尺寸排阻色谱
- [0282] TCEP (三(2-羧乙基)膦)
- [0283] TGD 肿瘤生长延迟
- [0284] TGI 肿瘤生长抑制
- [0285] TFS 无肿瘤存活者
- [0286] 一般信息
- [0287] 除非另有说明,所有试剂均从相关供应商处购买。
- [0288] XMT-1519(抗Her2抗体)公开在2017年1月31日公布的US 9,555,112和2017年8月22日公布的US 9,738,720中,其全部内容通过引用并入本文。
- [0289] 抗体-药物缀合物Enhertu也称为曲妥珠单抗-德卢替康或T-DXd。
- [0290] 7.16.4_msIgG2a mab是一种鼠IgG2a抗体,其识别大鼠neu致癌基因编码的p185分子(大鼠HER2(neu))。由于人源化抗体XMT-1519不与大鼠HER2结合,缀合物1和2不能用于大鼠HER2 EMT6-RHER2-MSA乳腺癌肿瘤模型。因此,在大鼠HER2 EMT6-RHER2-MSA乳腺癌肿瘤模型中使用替代缀合物(7.16.4_msIgG2a缀合物和非结合对照帕利珠单抗_msIgG2a缀合物,分别为缀合物4和缀合物3),因为它们特异性识别大鼠HER2(neu)。
- [0291] 在Phenomenex Gemini 5 μ m C18110 Å、250x10mm半制备柱上进行HPLC纯化。
- [0292] 在适用时,用分光光度法确定缀合物的药物含量,否则进行RP-HPLC或LC/MS以定量测定药物含量。
- [0293] 用分光光度法或通过ELISA确定抗体-药物缀合物的蛋白质含量。
- [0294] 抗体-药物缀合物、载药支架或抗体支架根据需要通过超滤、广泛渗滤(extensive diafiltration)、CHT色谱或HIC来纯化(即去除残留的未反应药物、未缀合的抗体、酶或起始材料)。如有必要,通过SEC或HIC进行额外的纯化以去除聚集的抗体-药物缀合物。一般地,纯化的抗体-药物缀合物含有<5% (w/w) (例如<2% (w/w))的聚集的抗体-药物缀合物,如通过SEC确定;<0.5% (w/w) (例如<0.1% (w/w))的游离(未缀合)的药物,如通过RP-HPLC和/或LC-MS/MS确定;<1% (w/w)的游离药物缀合物,如通过SEC和/或RP-HPLC确定;以及<10% (w/w) (例如<1% (w/w))的未缀合的抗体或抗体片段,如通过HIC-HPLC和/或RP-HPLC确定。使用文献中描述的方法制备还原或部分还原的抗体,参见例如Francisco等人, Blood 102(4):1458-1465(2003)。通过UV-Vis分光光度法或RP-HPLC确定总药物(缀合和未缀合)的浓度。
- [0295] 通过测量缀合物的吸光度来确定药物与抗体的比率(DAR)。使用抗体和STING激动剂有效载荷的适当的摩尔消光系数计算DAR值。
- [0296] 可以以本文公开的频率和间隔施用或给药治疗剂(包括靶向HER2的STING激动剂ADC)、HER2靶向疗法和/或免疫疗法。在一些方面,治疗施用方案可以如下。

[0297] 治疗剂的施用方案

[0298] QD 单次施用

[0299] QD X 1 第1天单次施用

[0300] QWK 每周施用一次

[0301] QWK X 2 每周施用一次,共2周

[0302] QWK X 3 每周施用一次,共3周

[0303] BIW 每周施用两次

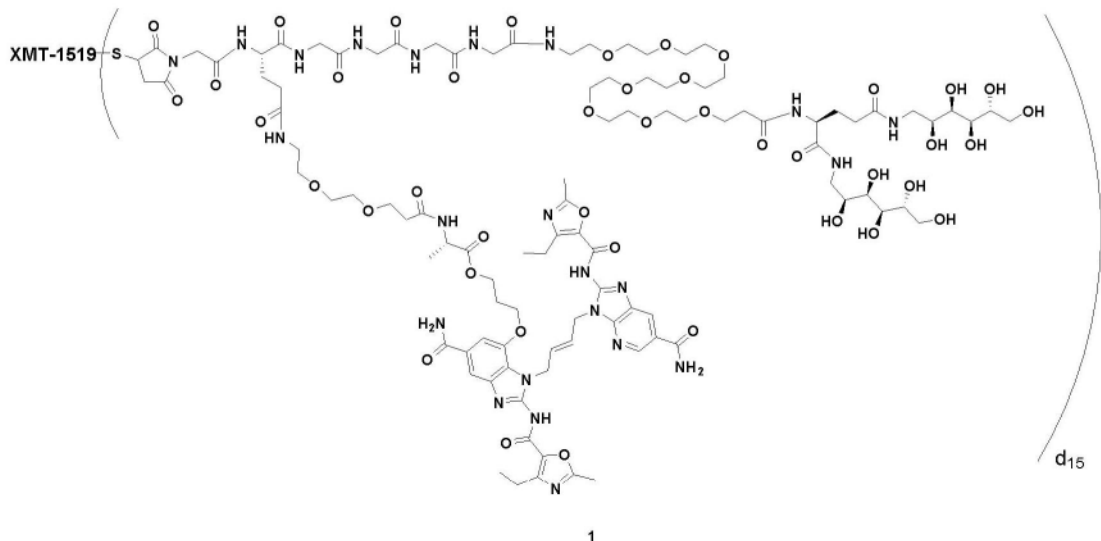
[0304] BIW X 2 每周施用两次,共2周

[0305] 抗体/有效载荷的剂量表示抗体的毫克数/每公斤体重和有效载荷的毫克数/每公斤体重。例如,0.30/0.011mg/kg的缀合物剂量表示每公斤体重施用0.30mg抗体并且每公斤体重施用0.011mg缀合物有效载荷。

[0306] 每周使用数字卡尺测量肿瘤两次,并使用以下公式计算肿瘤体积:肿瘤体积(mm^3) = (宽度²x长度)/2。第一周每天记录体重并且此后每周记录两次。动物持续接受研究,直到单个肿瘤体积达到 $\geq 1000\text{mm}^3$ 、 $\geq 1500\text{mm}^3$ 或如所说明的。使用以下公式计算体重变化百分比:体重变化(%) = ((体重^{研究第x天} - 体重^{研究第1天}) / 体重^{研究第1天}) * 100。肿瘤体积报告为平均值±平均值的标准误差(SEM)。肿瘤生长抑制(% TGI) 定义为治疗组和对照组之间平均肿瘤体积(MTV)的百分比差异。贯穿每次功效研究期间都测量肿瘤大小,以确定肿瘤生长抑制(TGI)。使用以下公式计算肿瘤消退百分比:% 消退 = (1 - (平均肿瘤体积^{最终}) / (平均肿瘤体积^{第1天})) * 100。部分响应(PR) 定义为连续三次测量的肿瘤体积为第1天体积的50%或更少,并且在这三次测量中至少有一次肿瘤体积等于或大于 13.5mm^3 。完全响应(CR) 定义为连续三次测量的肿瘤体积小于 13.5mm^3 。无肿瘤存活者(TFS) 归类为在研究结束时具有CR。

[0307] 实施例1:XMT-1519缀合物1 (DAR 8.1)的合成

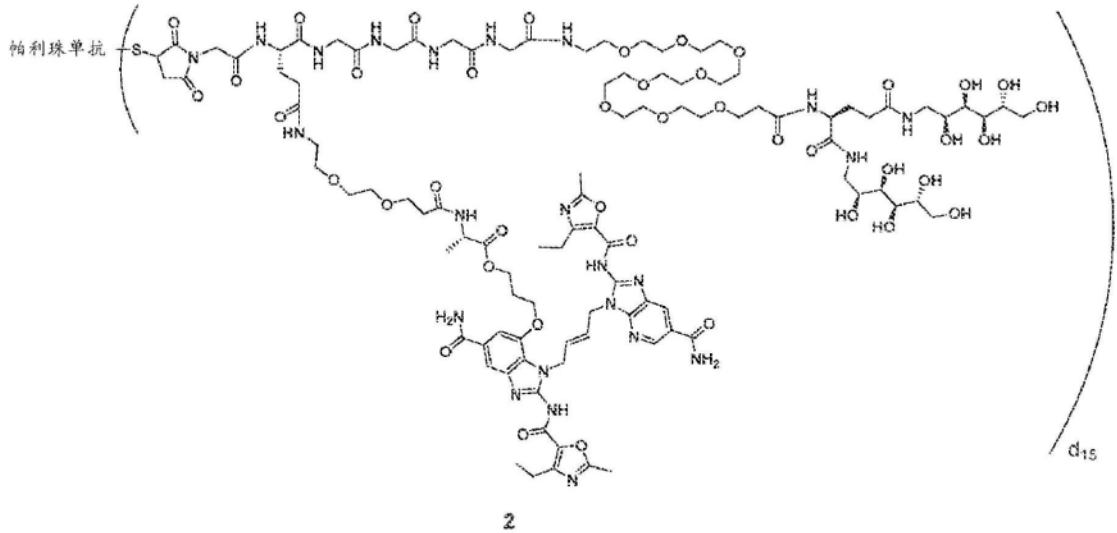
[0308]



[0309] 缀合物1如2021年4月4日提交的共同待决申请US17/221,341中所述制备。纯化的缀合物1具有8.1的STING激动剂与XMT-1519的比率。

[0310] 实施例2:帕利珠单抗缀合物2 (DAR6.8)的合成

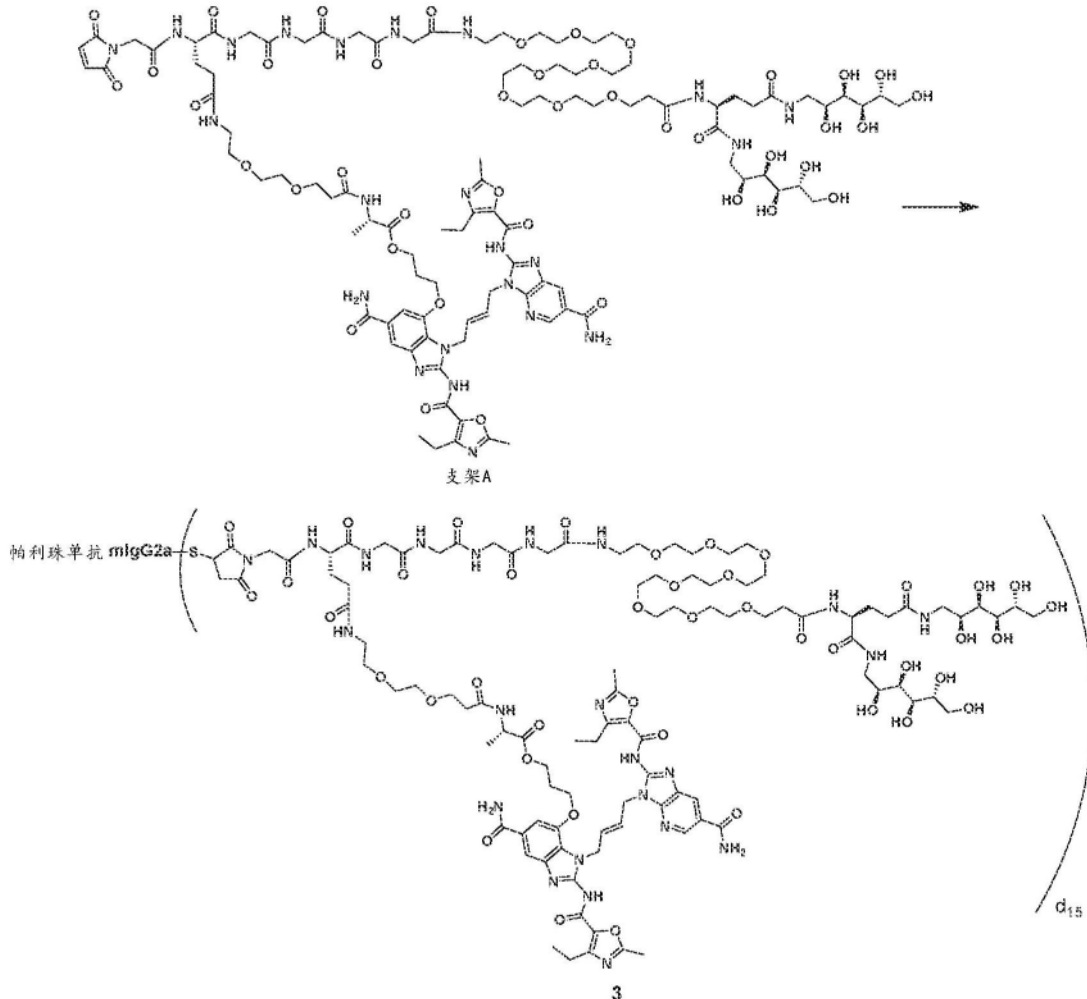
[0311]



[0312] 缀合物2如2021年4月4日提交的共同待决申请US17/221,341中所述制备。纯化的缀合物2具有6.8的STING激动剂与帕利珠单抗的比率。

[0313] 实施例3:帕利珠单抗_msIgG2a缀合物3 (DAR7.7) 的合成

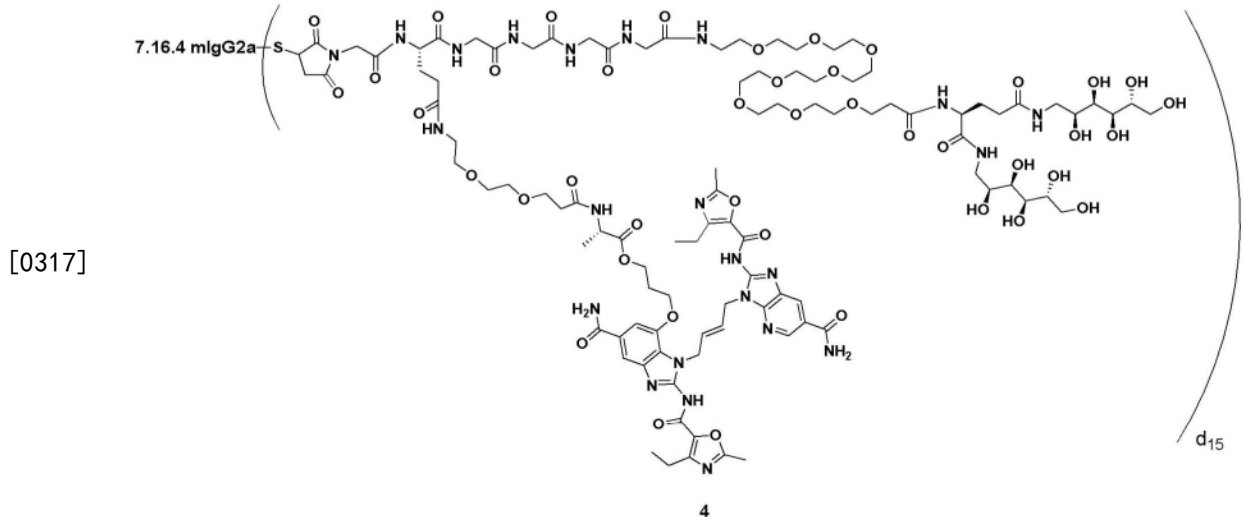
[0314]



[0315] 向50mM HEPES、1mM EDTA、pH 7的缓冲液中的帕利珠单抗_msIgG2a溶液(90mg, 0.617 μ mol)中添加TCEP-HCl(1.76mg, 6.17 μ mol),使最终抗体浓度为5mg/mL,并将混合物在37 $^{\circ}$ C下振荡4小时。向还原抗体中添加支架A(如2021年4月4日提交的共同待决申请US 17/

221,341中所述制备,17.45mg,7.404 μ mol,1800 μ L DMA中)。将所得混合物在37 $^{\circ}$ C下振荡120分钟。用半胱氨酸(15当量,1.121mg,9.255 μ mol,1.12mL的50mM HEPES、1mM EDTA中,pH 7)淬灭反应并在室温下旋转1小时。通过超滤或CHT色谱纯化所得缀合物3(80mg,产率90%)。纯化的缀合物3具有7.7的STING激动剂与帕利珠单抗_msIgG2a的比率。

[0316] 实施例4:7.16.4_msIgG2a缀合物4(DAR 6.9)的合成



[0318] 如实施例3所述,制备和表征缀合物4,但使用7.16.4_msIgG2a代替帕利珠单抗_msIgG2a。纯化的缀合物4具有6.9的STING激动剂与7.16.4_msIgG2a的比率。

[0319] 实施例5:HER2 STING激动剂抗体-药物缀合物与曲妥珠单抗的组合施用在SKOV3卵巢癌中的肿瘤生长反应

[0320] 雌性CB.17SCID小鼠皮下接种SKOV3人卵巢癌细胞(10×10^6 个细胞/小鼠)。SKOV3细胞是具有高HER2表达的乳腺癌细胞系。当肿瘤体积介于60-100 mm^3 之间(平均值=72-81 mm^3 /组)时,将动物随机分入治疗组。在第1天以qd x 1给药或是在第1、8和15天以qwk x 3给药如下:媒介物、缀合物1(0.30/0.013mg/kg)、缀合物1(0.30/0.013mg/kg)和曲妥珠单抗(3mg/kg)的组合、缀合物1(0.30/0.013mg/kg)和曲妥珠单抗(10mg/kg)的组合以及缀合物2(0.30/0.011mg/kg)和曲妥珠单抗(10mg/kg)的组合。此外,从第1、8和15天开始,以qwk x 3给药曲妥珠单抗(10mg/kg)。对于所有剂量,缀合物静脉内(IV)给药;曲妥珠单抗腹腔内(IP)给药;缀合物的所有剂量均作为抗体/有效载荷给出;每组n=10。

[0321] 图1提供了以不同剂量水平和给药方案用媒介物、缀合物1、曲妥珠单抗、缀合物2和曲妥珠单抗的组合以及缀合物1和曲妥珠单抗的组合治疗SKOV3荷瘤小鼠的肿瘤体积的结果。用缀合物1(0.30/0.013mg/kg,qd x 1)治疗导致1例PR和3例CR。用缀合物1(0.30/0.013mg/kg,qd x 1)和曲妥珠单抗(3mg,qd x 1)治疗导致7例CR和3例TFS。用缀合物1(0.30/0.013mg/kg,qd x 1)和曲妥珠单抗(10mg,qd x 1)治疗导致2例CR和1例TFS。用缀合物1(0.30/0.013mg/kg,qwk x 3)治疗导致4例CR和2例TFS。用缀合物1(0.30/0.013mg/kg,qwk x 3)和曲妥珠单抗(3mg,qwk x 3)治疗导致1例PR和9例CR以及9例TFS。用缀合物1(0.30/0.013mg/kg,qwk x 3)和曲妥珠单抗(10mg,qwk x 3)治疗导致2例PR和7例CR以及7例TFS。结果显示曲妥珠单抗的添加协同增强了缀合物1的功效。

[0322] 实施方案6:HER2STING激动剂抗体-药物缀合物与曲妥珠单抗或帕妥珠单抗的组合施用在JIMT-1中的肿瘤生长反应

[0323] 雌性CB.17SCID小鼠皮下接种JIMT-1肿瘤细胞(10×10^6 个细胞/小鼠)。JIMT-1细胞是具有中度HER2表达的乳腺癌细胞系。当肿瘤体积介于 $60-100\text{mm}^3$ 之间时(平均 $67.8-71.6\text{mm}^3$ /组)时,将动物随机分入治疗组。在第1天以qd x 1给药如下:媒介物、缀合物1(3.0/0.13mg/kg)、缀合物2(3.0/0.11mg/kg)和曲妥珠单抗(10mg/kg)的组合、缀合物2(3.0/0.11mg/kg)和帕妥珠单抗(10mg/kg)的组合、缀合物1(3.0/0.13mg/kg)与曲妥珠单抗(3mg/kg)的组合、缀合物1(3.0/0.13mg/kg)和曲妥珠单抗(10mg/kg)的组合、缀合物1(3.0/0.13mg/kg)和帕妥珠单抗(3mg/kg)的组合、缀合物1(3.0/0.13mg/kg)和帕妥珠单抗(10mg/kg)的组合、缀合物2(3.0/0.11mg/kg)、曲妥珠单抗(3mg/kg)和帕妥珠单抗(3mg/kg)的组合,以及缀合物1(3.0/0.13mg/kg)、曲妥珠单抗(3mg/kg)和帕妥珠单抗(3mg/kg)的组合。此外,将缀合物1(0.30/0.013mg/kg)、缀合物2(0.30/0.011mg/kg)和曲妥珠单抗(3mg/kg)的组合、缀合物2(0.30/0.011mg/kg)和帕妥珠单抗(3mg/kg)的组合、缀合物1(0.30/0.013mg/kg)和曲妥珠单抗(3mg/kg)的组合,以及缀合物1(0.30/0.013mg/kg)和帕妥珠单抗(3mg/kg)的组合,在第1、8和15天以qw x 3给药。对于所有剂量,缀合物静脉内给药;曲妥珠单抗和帕妥珠单抗腹腔内给药;缀合物的所有剂量均作为抗体/有效载荷给出;每组n=10。

[0324] 图2提供了以不同剂量水平和给药方案用媒介物、缀合物1、缀合物1和曲妥珠单抗的组合、缀合物1和帕妥珠单抗的组合、缀合物1和曲妥珠单抗及帕妥珠单抗的组合、缀合物2和曲妥珠单抗的组合、缀合物2和帕妥珠单抗的组合以及缀合物2和曲妥珠单抗及帕妥珠单抗的组合治疗JIMT-1荷瘤小鼠的肿瘤体积的结果。

[0325] 与媒介物对照相比,所有治疗组均显示出显著的肿瘤生长延迟(TGD)。然而,仅有使用如下治疗的组实现了最大可能的TGD(78%):单独或与曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗组合的缀合物1(3mg/kg),以及与曲妥珠单抗或帕妥珠单抗组合的缀合物1(0.3mg/kg),尽管这些组在其产生的消退反应和无肿瘤存活者(TFS)的数量上有所不同。用缀合物1(3mg/kg, qd x 1)和帕妥珠单抗(3或10mg/kg, qd x 1)治疗分别导致9个TFS和8个TFS,各有10个CR。用缀合物1(3mg/kg, qd x 1)和曲妥珠单抗(3或10mg/kg, qd x 1)治疗各自导致3个TFS,分别有10个CR和9个CR以及1个PR。除了缀合物2、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗这一治疗组外,所有治疗组均显示出与媒介物对照相比显著的TGI。

[0326] 实施例7:HER2 STING激动剂抗体-药物缀合物与曲妥珠单抗或帕妥珠单抗的组合施用在SNU-5中的肿瘤生长反应

[0327] 雌性CB.17SCID小鼠皮下接种SNU-5肿瘤细胞(10×10^6 个细胞/小鼠)。SNU-5是具有低HER2表达的胃癌细胞系。当肿瘤体积在 $60-100\text{mm}^3$ 之间时(平均 $79.7-81.3\text{mm}^3$ /组),将动物随机分入治疗组。在第1天以qd x 1给药如下:媒介物、缀合物1(0.20/0.007mg/kg)、曲妥珠单抗(2mg/kg)、帕妥珠单抗(2mg/kg)、缀合物2(0.20/0.007mg/kg)、缀合物1(0.20/0.007mg/kg)和曲妥珠单抗(2mg/kg)的组合、缀合物1(0.20/0.007mg/kg)和帕妥珠单抗(2mg/kg)的组合、曲妥珠单抗(2mg/kg)和帕妥珠单抗(2mg/kg)的组合以及缀合物1(0.20/0.007mg/kg)、曲妥珠单抗(2mg/kg)和帕妥珠单抗(2mg/kg)的组合。此外,缀合物1(0.10/0.004mg/kg)、缀合物2(0.10/0.004mg/kg)、缀合物1(0.10/0.004mg/kg)与曲妥珠单抗(2mg/kg)的组合,以及缀合物1(0.10/0.004mg/kg)与帕妥珠单抗(2mg/kg)的组合,其中缀合物在第1、8和15天以qw x 3给药,并且曲妥珠单抗或帕妥珠单抗在第1天以qd x 1给药。对于所有剂量,缀合物静脉内给药;曲妥珠单抗和帕妥珠单抗腹腔内给药;缀合物的所有剂

量均作为抗体/有效载荷给出;每组n=10)。

[0328] 图3提供了以不同剂量水平和给药方案用媒介物、缀合物1、缀合物2、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合、缀合物1和曲妥珠单抗的组合、缀合物1和帕妥珠单抗的组合以及缀合物1、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合治疗SNU-5荷瘤小鼠的肿瘤体积的结果。

[0329] 实施例8:HER2 STING激动剂抗体-药物缀合物与Enhertu的组合施用在JIMT-1中的肿瘤生长反应

[0330] 雌性CB.17SCID小鼠皮下接种JIMT-1肿瘤细胞(1×10^6 个细胞/小鼠)。当肿瘤体积在60-100mm³之间时(平均76.8mm³/组),将动物随机分入治疗组。给药如下:媒介物、缀合物2(1.0/0.037mg/kg)、缀合物1(1.0/0.043mg/kg)、Enhertu(1.0/0.026mg/kg、3.0/0.078mg/kg或10.0/0.261mg/kg)、缀合物1(1.0/0.043mg/kg)与Enhertu(1.0/0.026mg/kg)的组合、缀合物1(1.00/0.043mg/kg)与Enhertu(3.0/0.078mg/kg)的组合,以及缀合物1(1.00/0.043mg/kg)与Enhertu(10.0/0.26mg/kg)的组合,其中缀合物在第1天以qd x 1静脉内给药,并且Enhertu在第1天和第8天以qwk x 2静脉内给药。此外,在第1天和第8天,静脉内给药如下:缀合物1(0.30/0.013mg/kg)、缀合物1(0.3/0.13mg/kg)和Enhertu(1.0/0.026mg/kg)的组合、缀合物1(0.3/0.13mg/kg)和Enhertu(3.0/0.078mg/kg)的组合以及缀合物1(0.3/0.13mg/kg)和Enhertu(10.0/0.261mg/kg)的组合;所有剂量的缀合物均作为抗体/有效载荷给出;每组n=10。

[0331] 图4提供了以不同剂量水平和给药方案用媒介物、缀合物1、缀合物2、Enhertu以及缀合物1和Enhertu的组合治疗JIMT-1荷瘤小鼠的肿瘤体积的结果。

[0332] 实施例9:HER2 STING激动剂抗体-药物缀合物与抗PD-1的组合施用在大鼠HER2 EMT6-RHER2-MSA乳腺癌中的肿瘤生长反应

[0333] 在用缀合物1治疗后,SKOV3肿瘤中的PD-L1上调(图7),表明将缀合物1与免疫疗法(例如PD-1检查点抑制剂)的组合会是有效的。用缀合物1治疗后,观察到小鼠和人细胞中的PD-L1上调。

[0334] 雌性BALB/c小鼠皮下接种EMT6-RHER2_MSA(过表达大鼠表皮生长因子受体2(RHER2)的工程化EMT6细胞系)(5×10^6 个细胞/小鼠)。当肿瘤体积在60-100mm³之间(平均=95-109mm³/组)时,将动物随机分入治疗组。媒介物、缀合物3(0.30/0.013mg/kg、1.0/0.04mg/kg或3.0/0.12mg/kg)、缀合物4(0.30/0.012mg/kg、1.0/0.035mg/kg或3.0/0.104mg/kg)均在第1天以qd x 1给药。抗PD-1 RMP1-14(1mg/kg或5mg/kg)在第1、4、8和11天以biw x 2给药。缀合物3(0.30/0.012mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg/kg)的组合、缀合物3(1.0/0.035mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg/kg)的组合、缀合物4(0.30/0.012mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg/kg)的组合,缀合物4(1.0/0.035mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg/kg)的组合,其中缀合物在第1天以qd x 1给药,并且抗PD-1 RMP1-14在第1、4、8和11天以biw x 2给药。对于所有剂量,缀合物静脉内给药;抗PD-1 RMP1-14腹膜内给药;缀合物的所有剂量均作为抗体/有效载荷给出;每组n=10。

[0335] 图5提供了以不同剂量水平和给药方案用媒介物、缀合物3、缀合物4、抗PD-1 RMP1-14、缀合物3和抗PD-1 RMP1-14的组合以及缀合物4和抗PD-1 RMP1-14的组合治疗EMT6-RHER2_MSA荷瘤小鼠的肿瘤体积的结果。用缀合物3(1.0/0.04mg/kg)治疗导致5例CR

和5例TFS。用缀合物3(3.0/0.12mg/kg)治疗导致7例CR和7例TFS。用缀合物4(0.3/0.012mg/kg)治疗导致5例CR和5例TFS。用缀合物4(1.0/0.035mg/kg)治疗导致10例CR和10例TFS。用缀合物4(3.0/0.10mg/kg)治疗导致9例CR和9例TFS。用缀合物3(0.30/0.012mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg)治疗导致1例PR。用缀合物3(1.0/0.040mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg)治疗导致8例CR和8例TFS。用缀合物4(0.30/0.012mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg)治疗导致1例PR、8例CR和8例TFS。用缀合物4(1.0/0.035mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg)治疗导致10例CR和10例TFS。

[0336] 实施例10:HER2 STING激动剂抗体-药物缀合物与抗PD-1组合施用后肿瘤生长反应的再挑战研究

[0337] 来自实施例9的无肿瘤小鼠(即在研究结束时肿瘤完全消退的小鼠)先前在右侧腹部皮下接种EMT6-RHER2 MSA并用缀合物4(0.30/0.012mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg/kg)的组合,或缀合物4(0.3/0.012mg/kg)治疗,并且将年龄匹配的未治疗动物在左侧腹部皮下接种EMT-6-MSA乳腺癌细胞(每只小鼠 5×10^6 个细胞),并在右侧腹部皮下接种CT26结肠/结直肠癌细胞(每只小鼠 3×10^5 个细胞)。每周两次监测并测量两侧的肿瘤生长,并且每周两次对动物进行称重。

[0338] 图6A和6B分别显示了先前用缀合物4(0.3/0.012mg/kg)治疗的小鼠在用EMT-6-MSA细胞或CT26结肠/结直肠癌细胞再挑战时的肿瘤体积。图6C和6D分别显示了先前用缀合物4(0.30/0.012mg/kg)和抗PD-1 RMP1-14(5mg/kg)治疗的小鼠在用EMT-6-MSA细胞或CT26结肠/结直肠癌细胞再挑战时的肿瘤体积。先前用缀合物4或缀合物4和抗PD-1 RMP1-14(5mg/kg)治疗的小鼠在用EMT-6-MSA细胞再挑战时,分别导致5个肿瘤中的2个被排斥和4个肿瘤中的4个被排斥。先前用缀合物4或缀合物4和抗PD-1 RMP1-14治疗的小鼠在用CT26细胞再挑战时没有排斥任何细胞。用缀合物4作为单一疗法或缀合物4与抗PD-1 RMP1-14组合治疗的小鼠表现出免疫记忆。

[0339] 等同方案

[0340] 本公开的一个或多个实施方案的细节阐述在上文所附的说明书中。虽然任何与本文所述相似或等效的方法和材料均可用于本公开的实践或测试,但现在描述了优选的方法和材料。本公开的其他特征、目的和优点将体现于说明书和权利要求书。在说明书和后附的权利要求中,单数形式包括复数的指代物,除非上下文另有明确规定。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用并入。

[0341] 前述说明书仅用于说明目的而提出,并非旨在将本公开限制于所公开的精确形式,而是由所附权利要求限制。

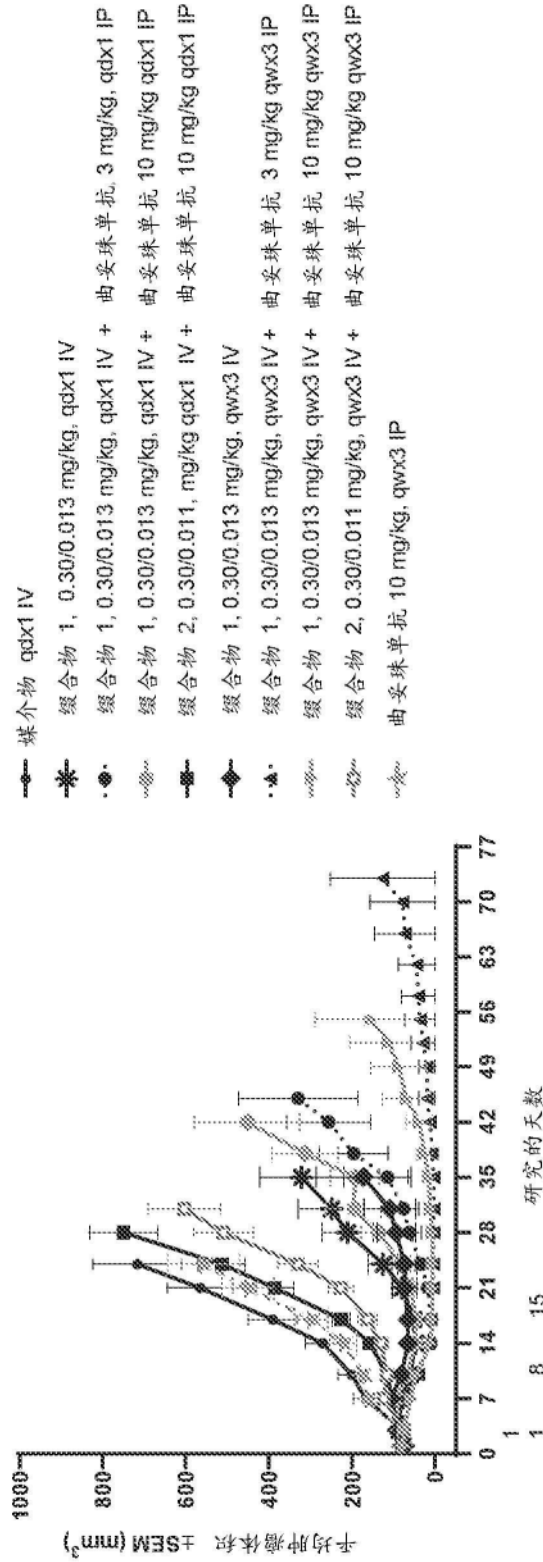


图1

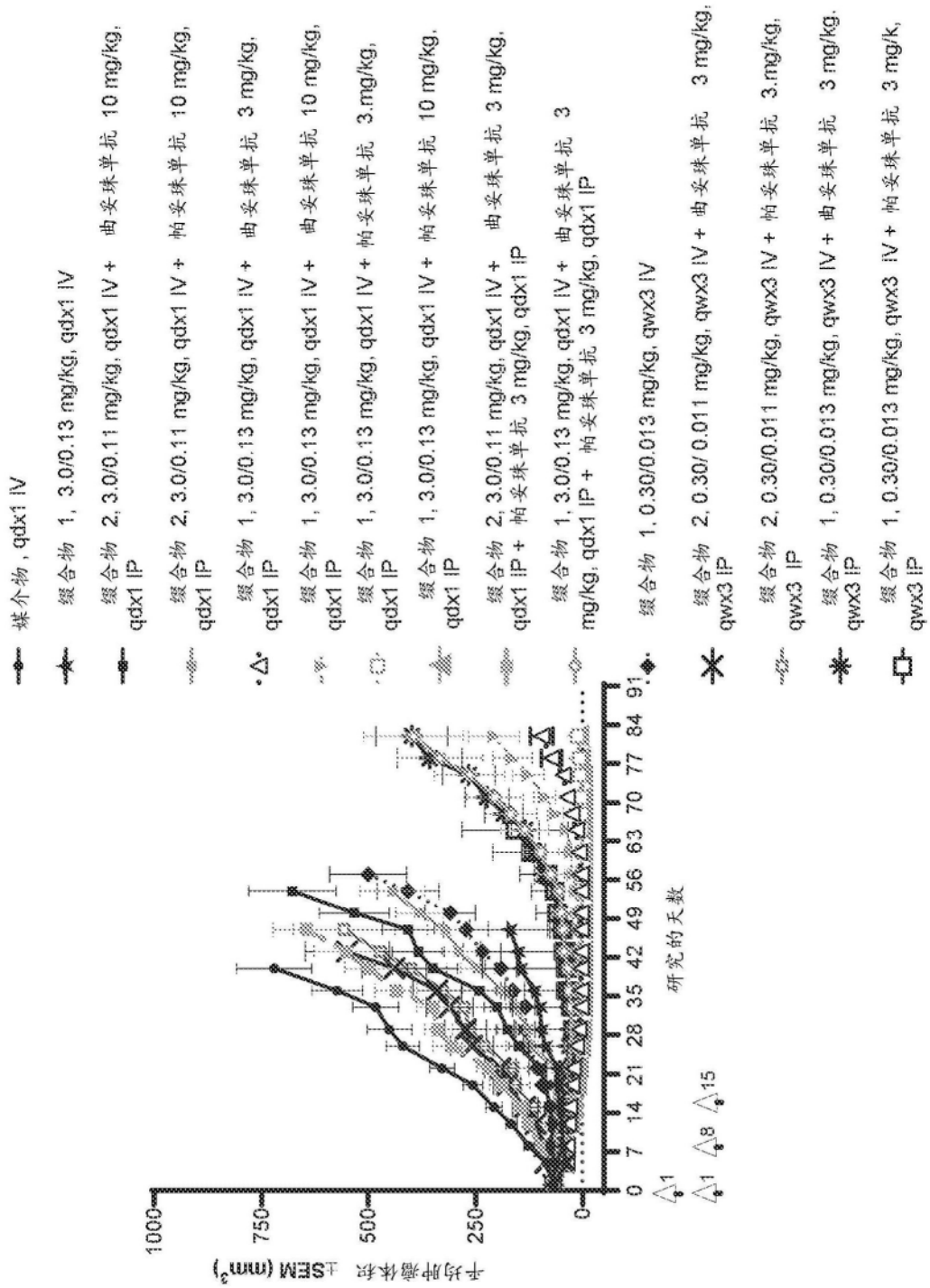


图2

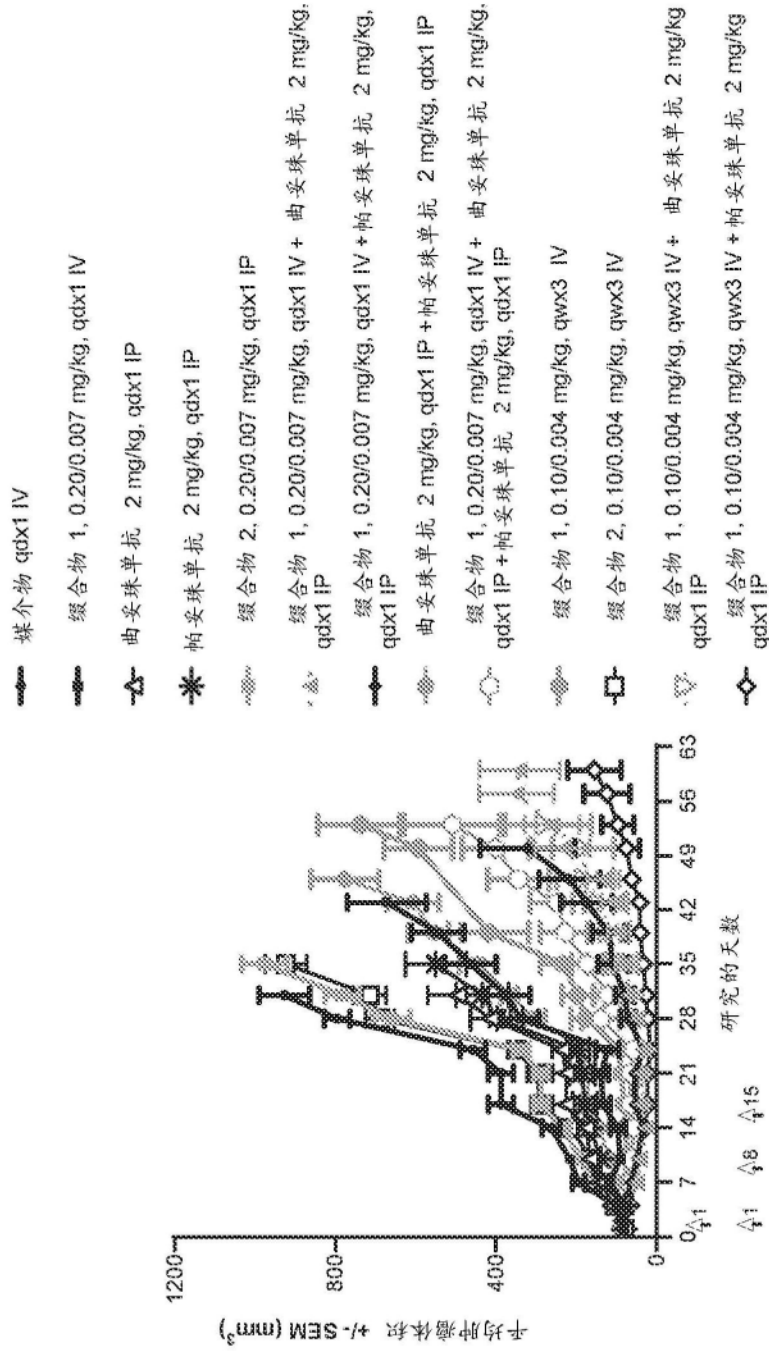


图3

- 媒介物 qdx1 IV
- X— 缓合物 2, 1.00 / 0.037 mg/kg
- 缓合物 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV
- Enhertu 1.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
- ◇— Enhertu 3.00 / 0.078 mg/kg, qwx2 IV
- ▲— Enhertu 10.00 / 0.261 mg/kg, qwx2 IV
- ◇— 缓合物 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV + Enhertu 1.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
- X— 缓合物 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV + Enhertu 3.00 / 0.078 mg/kg, qwx2 IV
- 缓合物 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV + Enhertu 10.00 / 0.261 mg/kg, qwx2 IV
- 缓合物 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV
- △— 缓合物 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV + Enhertu 1.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
- *— 缓合物 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV + Enhertu 3.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
- 缓合物 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV + Enhertu 10.00 / 0.261 mg/kg, qwx2 IV

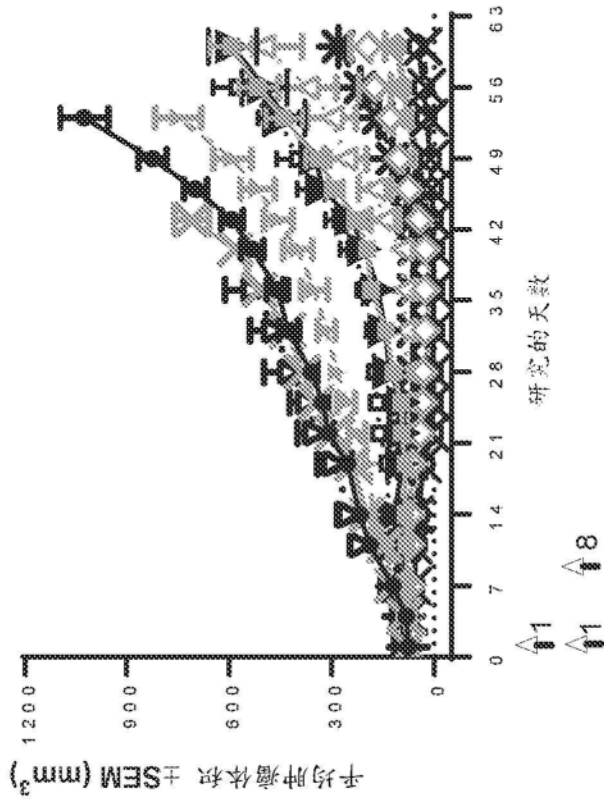


图4

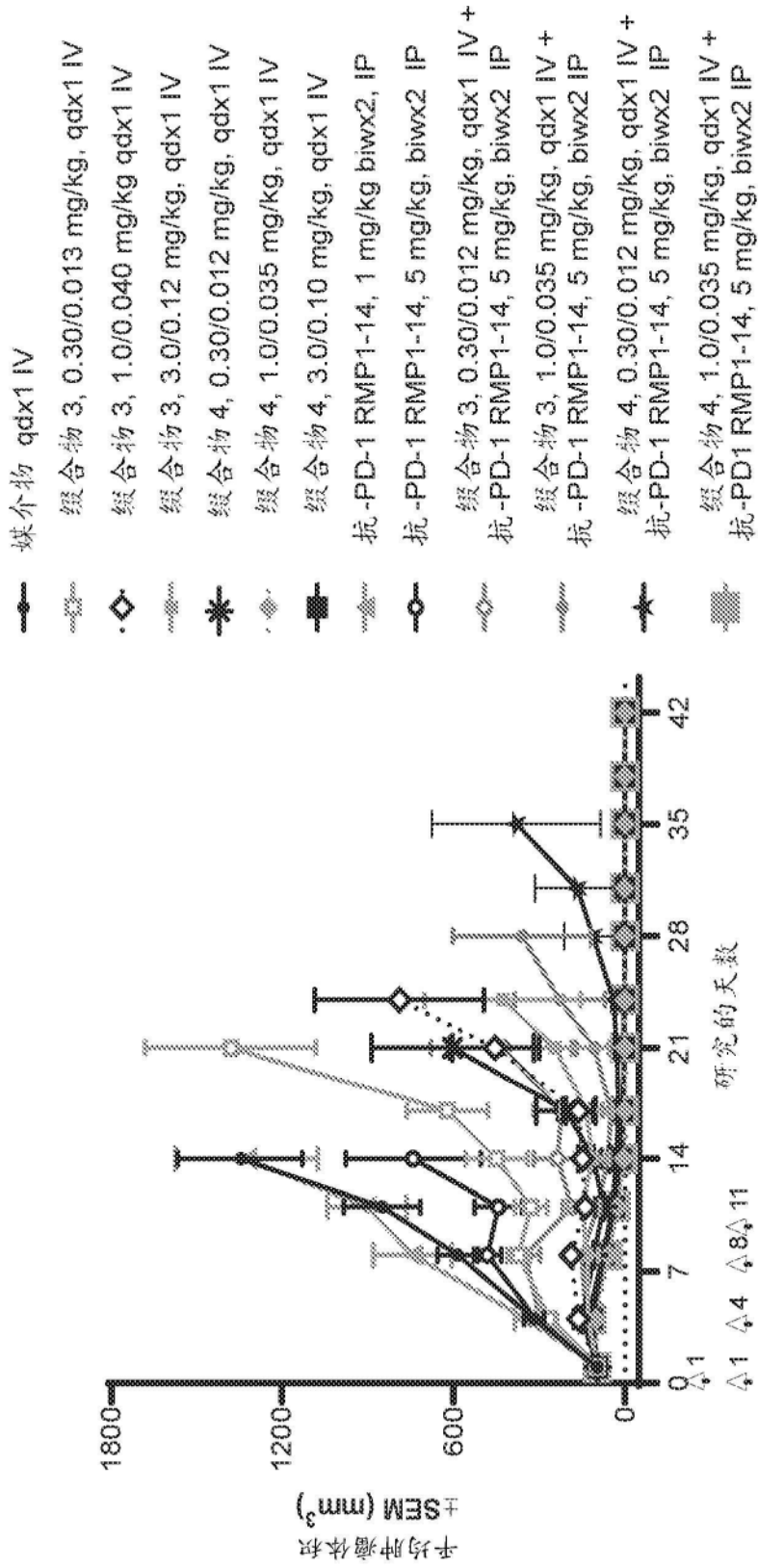


图5

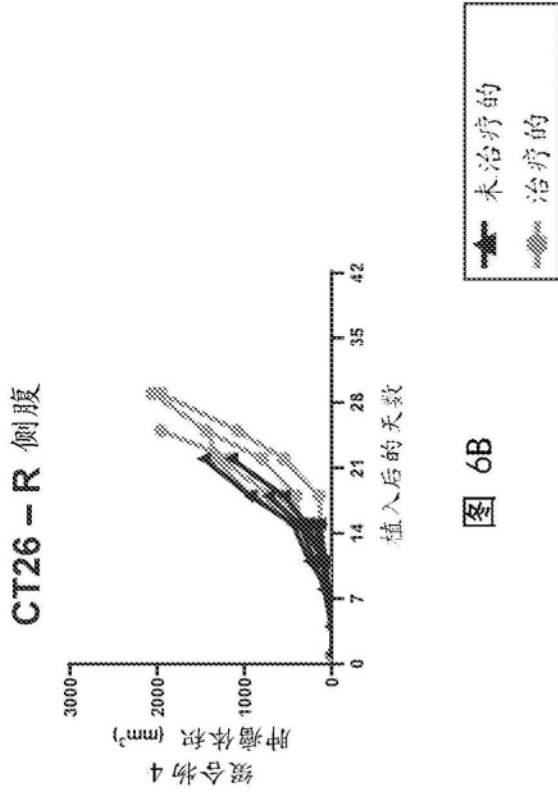


图 6A

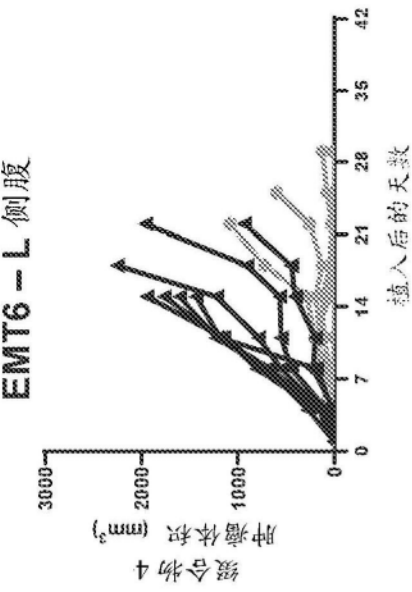


图 6B

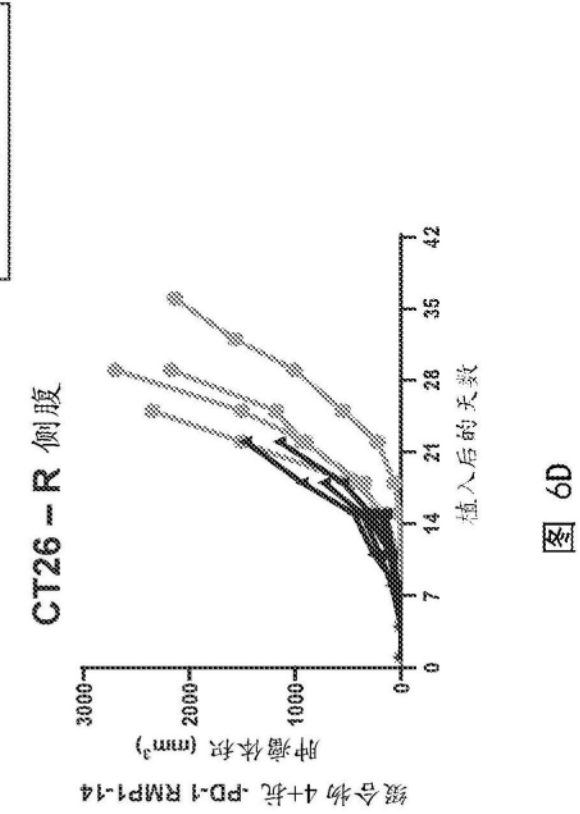


图 6C

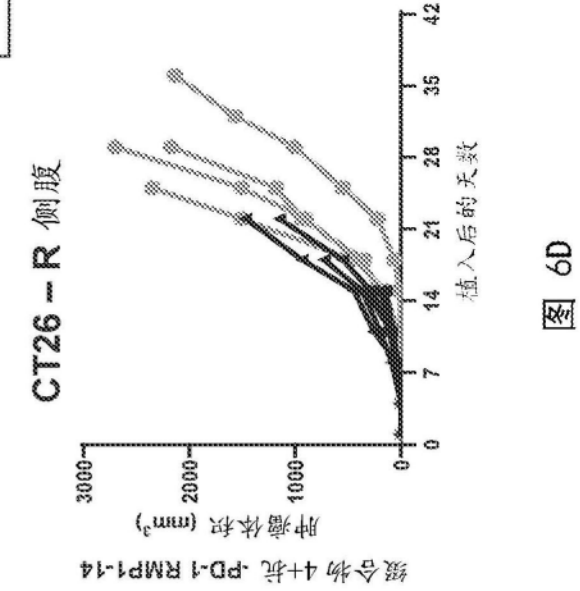


图 6D

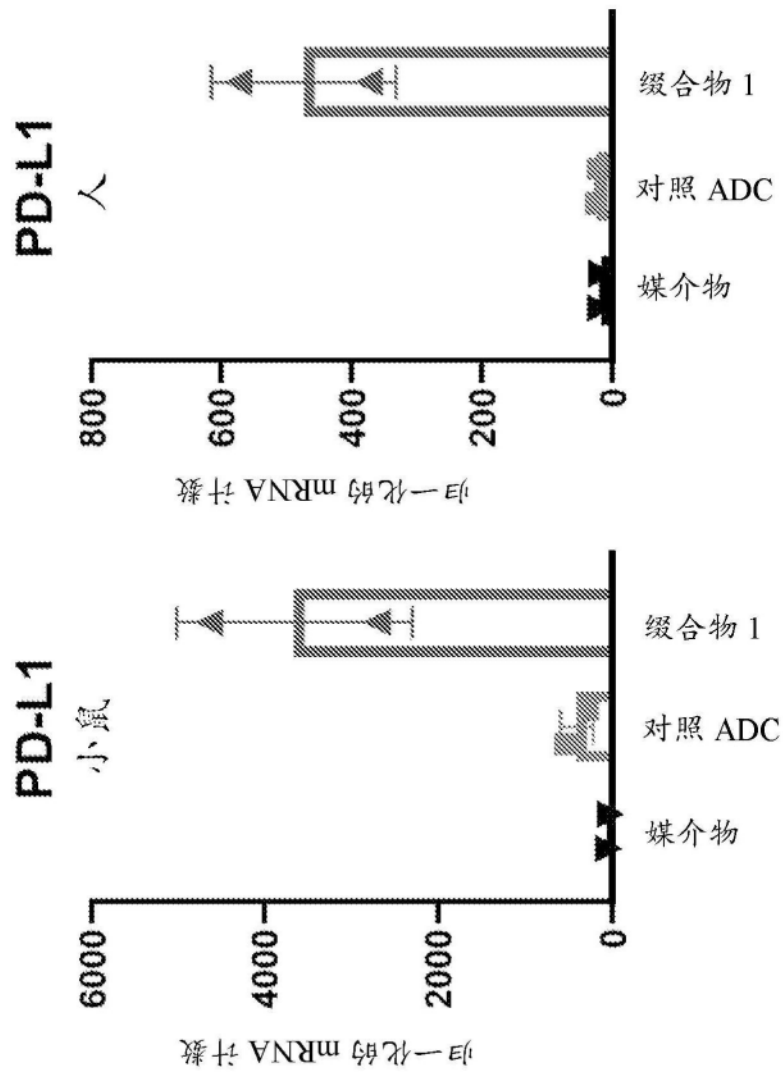


图7