(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546640 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380052468.2
(22)申请日 2023.06.09
(30)优先权数据
63/351,117 2022.06.10 US
63/494,500 2023.04.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/068190 2023.06.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/240228 EN 2023.12.14
(71)申请人 因赛特公司
地址 美国特拉华州
(72)发明人 I·布伦斯 V·R·林茶 S·J·米奇 A·舒伯尔 D·D·王 Y·王
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
*C07K 16/28*(2006.01)
*A61K 39/395*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)
*A61P 35/02*(2006.01)
*A61K 38/00*(2006.01)

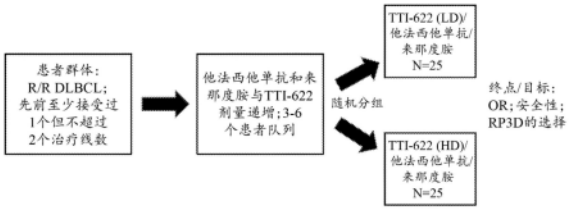
权利要求书3页 说明书24页
序列表（电子公布） 附图1页

(54)发明名称

# 用于治疗癌症的包含SIRPα融合蛋白和抗CD19抗体的组合疗法

(57)摘要

提供了包含SIRPaFc融合蛋白和抗CD19药剂的组合疗法。所述组合疗法可任选地还包括E3泛素连接酶调节剂。




CN 119546640 A

1.一种治疗患者的癌症的方法,包括向所述患者施用SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体的组合。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述方法还包括施用E3泛素连接酶调节剂。

3.如权利要求1-2中任一项所述的方法,其中发生以下各项中的一项、两项或全部三项:i)所述SIRPaFc融合蛋白Q1W或Q2W施用;ii)所述抗CD19抗体Q1W或Q2W施用;iii)所述E3泛素连接酶调节剂每天施用。

4.一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和E3泛素连接酶调节剂的组合疗法持续至少第一周期、第二周期、第三周期和第四周期,

其中每个周期为28天,

其中在所述第一周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,所述抗CD19抗体在第1、4、8、15和22天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,

其中在所述第二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,

其中在所述第三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,并且

其中在所述第四周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天施用,所述抗CD19抗体在第1和15天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用。

5.如权利要求4所述的方法,其中所述方法持续至少第五周期且至多第十二周期,并且在所述第五周期至所述第十二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天施用,所述抗CD19抗体在第1和15天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用。

6.如权利要求5所述的方法,其中所述方法持续至少第十三周期,其中在所述第十三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天施用,所述抗CD19抗体在第1和15天施用,并且不施用E3泛素连接酶调节剂。

7.如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用。

8.如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体以12mg/kg的剂量施用。

9.如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述E3泛素连接酶调节剂以25mg的剂量施用。

10.一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和E3泛素连接酶调节剂的组合疗法持续至少第一周期、第二周期、第三周期和第四周期,

其中每个周期为28天,

其中在所述第一周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1、4、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,

其中在所述第二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg

或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,

其中在所述第三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,并且

其中在所述第四周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1和15天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用。

11.如权利要求10所述的方法,其中所述方法持续至少第五周期且至多第十二周期,并且在所述第五周期至所述第十二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1和15天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用。

12.如权利要求11所述的方法,其中所述方法持续至少第十三周期,其中在所述第十三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1和15天以12mg/kg的剂量施用,并且不施用E3泛素连接酶调节剂。

13.如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的SIRPa多肽。

14.如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的SIRPa多肽。

15.如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

16.如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的SIRPa多肽或其与SEQ ID NO:1的序列相比具有一、二、三、四或五个氨基酸取代的变体。

17.如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含含有序列SY VMH(SEQ ID NO:11)的HCDR1区、含有序列NPYNDG(SEQ ID NO:12)的HCDR2区和含有序列GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO:13)的HCDR3区,所述轻链可变区包含含有序列RSSKSLQNVN GNTYLY(SEQ ID NO:14)的LCDR1区、含有序列RMSNLNS(SEQ ID NO:15)的LCDR2区和含有序列MQHLEYPIT(SEQ ID NO:16)的LCDR3区。

18.如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQ APGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSS LRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:17)的重链可变区和DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQ NVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK(SEQ ID NO:18)的轻链可变区。

19.如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含在位置S239和/或I332处包含氨基酸取代的Fc结构域,其中编号是根据Kabat中的EU索引。

20.如权利要求19所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含含有S239D氨基酸取代和I332E氨基酸取代的Fc结构域,其中编号是根据Kabat中的所述EU索引。

21.如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:19)的重链区和DIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:20)的轻链区。

22.如权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述E3泛素连接酶调节剂包括来那度胺、泊马度胺或沙利度胺。

23.如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中发生以下各项中的一项或两项:i)所述癌症是CD19阳性癌症以及ii)所述癌症是CD47阳性癌症。

24.如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述癌症是血液恶性肿瘤或实体瘤癌症。

25.一种SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体,用于根据权利要求1-24中任一项所述的方法治疗患者。

26.SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体在制备用于根据权利要求1-24中任一项所述的方法治疗患者的药物中的用途。

27.一种试剂盒,包含SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体和根据权利要求1-24中任一项所述的方法的使用说明书,并且任选地还包含根据权利要求1-24中任一项所述的方法的一种或多种附加治疗剂。

# 用于治疗癌症的包含SIRPα融合蛋白和抗CD19抗体的组合疗法

[0001] 电子序列表的引用

[0002] 电子序列表(P113970010WO00-SEQ-LJG.xml;大小:26,811字节;以及创建日期:2023年5月25日)的内容以引用方式整体并入本文。

## 背景技术

[0003] 抗体与癌细胞抗原结合,并通过Fc受体与该抗体的Fc部分结合的方式募集和活化巨噬细胞,从而靶向破坏癌细胞。癌细胞上的CD47与巨噬细胞上的SIRPα("SIRPa")之间的结合传递使许多肿瘤细胞逃脱巨噬细胞破坏的"不要吃我"信号。研究表明,抑制CD47/SIRPa相互作用(CD47阻断)将使巨噬细胞"看到"并破坏靶CD47+癌细胞。WO 2010/130053中描述了SIRPa通过CD47阻断来治疗癌症的用途,该文献以引用方式并入本文。

[0004] 国际专利申请公开号WO 2014/094122描述了一种抑制CD47与SIRPa之间相互作用的蛋白质药物,该文献以引用方式整体并入。该CD47阻断药物是人SIRPa的一种形式,其掺入了与特别有用形式的基于IgG的Fc区连接的其细胞外结构域的特定区域。在这种形式下,SIRPaFc药物显示出对呈现CD47+表型的癌细胞的活力的显著影响。这种影响尤其体现在急性骨髓性白血病(AML)细胞和许多其他类型的癌症中。

[0005] CD19是免疫球蛋白超家族的一种95-kDa跨膜糖蛋白,含有两个细胞外免疫球蛋白样结构域和一个巨大的细胞质尾。所述蛋白质是一种泛B淋巴细胞表面受体,并且是从前B细胞发育的最早阶段开始遍在表达,直至在终末分化成浆细胞期间下调。所述蛋白质是B淋巴细胞谱系特异性的,并且除一些滤泡性树突状细胞外,不在造血干细胞和其他免疫细胞上表达。CD19作为B细胞受体(BCR)信号传导的正调节剂起作用,并且对于B细胞活化和增殖以及在体液免疫反应的发展中至关重要。它与CD21和CD81结合充当共刺激分子,并且对于B细胞对T细胞依赖性抗原的反应至关重要。CD19的胞质尾部与经由蛋白质酪氨酸激酶的src家族触发下游信号传导途径的酪氨酸激酶家族物理相关。CD19是淋巴来源的癌症的一个有吸引力的靶标,因为它在几乎所有慢性淋巴细胞白血病(CLL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)以及许多其他不同类型的白血病,包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和毛细胞白血病(HCL)中高度表达。

[0006] 他法西他单抗(Tafasitamab)(原名:MOR208和XmAb®5574)是一种靶向抗原CD19(参与B细胞受体信号传导的跨膜蛋白)的人源化单克隆抗体。他法西他单抗已经在IgG Fc区中工程化以增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),从而改善肿瘤细胞杀伤的关键机制并提供与常规抗体(即非增强抗体)相比增强的效力的潜力。他法西他单抗已经或目前正在多项临床试验中进行研究,诸如在CLL、ALL和NHL中。他法西他单抗于2020年7月获得美国食品药品监督管理局(FDA)的加速批准,与来那度胺组合用于治疗R/R DLBCL成人患者。2021年8月,欧洲委员会授权他法西他单抗与来那度胺组合、随后他法西他单抗单药治疗的上市许可,用于治疗不适合自体干细胞移植(ASCT)的复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的成年患者。尽管最近发现和开发了几种抗癌剂,但是由于许多类型的癌症

(包括CD19表达肿瘤)的不良预后,仍然需要用于治疗此类癌症的改进方法或治疗方法。

[0007] 因此,需要使用SIRPaFc药剂和CD19靶向药剂的改进给药方案和治疗方法。

## 发明内容

[0008] 本文提供了组合SIRPaFc融合蛋白和CD19靶向药剂的疗法。本文提供的给药方案和方法包括SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体两者。这些组合疗法还可包含E3泛素连接酶调节剂。

[0009] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗患者的癌症的方法,该方法包括向患者施用SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体的组合。

[0010] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗患者的癌症的方法,该方法包括向患者施用SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和E3泛素连接酶调节剂的组合疗法持续至少第一周期、第二周期、第三周期和第四周期,其中每个周期为28天,其中在第一周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,抗CD19抗体在第1、4、8、15和22天施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,其中在第二周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,抗CD19抗体在第1、8、15和22天施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,其中在第三周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,抗CD19抗体在第1、8、15和22天施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,并且其中在第四周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1和15天施用,抗CD19抗体在第1和15天施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用。

[0011] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗患者的癌症的方法,该方法包括向患者施用SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和E3泛素连接酶调节剂的组合疗法持续至少第一周期、第二周期、第三周期和第四周期,其中每个周期为28天,其中在第一周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,抗CD19抗体在第1、4、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,其中在第二周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,抗CD19抗体在第1、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,其中在第三周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,抗CD19抗体在第1、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,其中在第四周期中,SIRPaFc融合蛋白在第1和15天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,抗CD19抗体在第1和15天以12mg/kg的剂量施用,并且E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,并且其中SIRPaFc融合蛋白为TTI-622,抗CD19抗体为他法西他单抗,并且E3泛素连接酶调节剂为来那度胺。

## 附图说明

[0012] 图1描绘了组合TTI-622(SIRPaFc融合蛋白)、他法西他单抗(抗CD19抗体)和来那度胺(E3泛素连接酶调节剂)的组合疗法的示例性方案。

## 具体实施方式

[0013] 通过参考以下对本发明实施方案和本文包括的实施例的详细描述可以更容易地理解本发明。应当理解,本发明不限于具体制备方法,这些具体制备方法当然可以改变。还应当理解,本文使用的术语仅用于描述具体实施方案的目的,而不旨在限制。

[0014] 本文提供的本发明的示例性实施方案(E)包括:

[0015] E1.一种治疗患者的癌症的方法,包括向所述患者施用SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体的组合。

[0016] E2.如E1所述的方法,其中所述方法还包括施用E3泛素连接酶调节剂。

[0017] E3.如E1-E2中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白Q1W或Q2W施用。

[0018] E4.如E1-E3中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体Q1W或Q2W施用。

[0019] E5.如E1-E4中任一项所述的方法,其中所述E3泛素连接酶调节剂每天施用。

[0020] E6.一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和E3泛素连接酶调节剂的组合疗法持续至少第一周期、第二周期、第三周期和第四周期,

[0021] 其中每个周期为28天,

[0022] 其中在所述第一周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,所述抗CD19抗体在第1、4、8、15和22天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,

[0023] 其中在所述第二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,

[0024] 其中在所述第三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用,并且

[0025] 其中在所述第四周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天施用,所述抗CD19抗体在第1和15天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用。

[0026] E7.如E6所述的方法,其中所述方法持续至少第五周期且至多第十二周期,并且在所述第五周期至所述第十二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天施用,所述抗CD19抗体在第1和15天施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天施用。

[0027] E8.如E7所述的方法,其中所述方法持续至少第十三周期,其中在所述第十三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天施用,所述抗CD19抗体在第1和15天施用,并且不施用E3泛素连接酶调节剂。

[0028] E9.如E1-E8中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用。

[0029] E10.如E1-E9中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体以12mg/kg的剂量施用。

[0030] E11.如E1-E10中任一项所述的方法,其中所述E3泛素连接酶调节剂以25mg的剂量施用。

[0031] E12.一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和E3泛素连接酶调节剂的组合疗法持续至少第一周期、第二周期、第三周期和第四周期,

[0032] 其中每个周期为28天,

[0033] 其中在所述第一周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1、4、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,

[0034] 其中在所述第二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,

[0035] 其中在所述第三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1、8、15和22天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1、8、15和22天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用,并且

[0036] 其中在所述第四周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1和15天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用。

[0037] E13.如E12所述的方法,其中所述方法持续至少第五周期且至多第十二周期,并且在所述第五周期至所述第十二周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1和15天以12mg/kg的剂量施用,并且所述E3泛素连接酶调节剂在第1-21天以25mg的剂量施用。

[0038] E14.如E13所述的方法,其中所述方法持续至少第十三周期,其中在所述第十三周期中,所述SIRPaFc融合蛋白在第1和15天以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,所述抗CD19抗体在第1和15天以12mg/kg的剂量施用,并且不施用E3泛素连接酶调节剂。

[0039] E15.如E1-E14中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的SIRPa多肽。

[0040] E16.如E1-E15中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的SIRPa多肽。

[0041] E17.如E1-E16中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。

[0042] E18.如E1-E16中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0043] E19.如E1-E15中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的SIRPa多肽或其与SEQ ID NO:1的序列相比具有一、二、三、四或五个氨基酸取代的变体。

[0044] E20.如E1-E19中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含含有序列SYVMH(SEQ ID NO:11)的HCDR1区、含有序列NPYNDG(SEQ ID NO:12)的HCDR2区和含有序列GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO:13)的HCDR3区,所述轻链

可变区包含含有序列RSSKSLQNVNGNTY LY(SEQ ID NO:14)的LCDR1区、含有序列RMSNLNS(SEQ ID NO:15)的LCDR2区和含有序列MQHLEYPIT(SEQ ID NO:16)的LCDR3区。

[0045] E21.如E1-E20中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPG KGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRS EDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:17)的重链可变区和DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVN GNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTL TISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK(SEQ ID NO:18)的轻链可变区。

[0046] E22.如E1-E21中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含在位置S239和/或I332处包含氨基酸取代的Fc结构域,其中编号是根据Kabat中的EU索引。

[0047] E23.如E22所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含含有S239D氨基酸取代和I332E氨基酸取代的Fc结构域,其中编号是根据Kabat中的所述EU索引。

[0048] E24.如E1-E23中任一项所述的方法,其中所述抗CD19抗体包含EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:19)的重链区和DIVMTQSPATLSLSPGERATLSC RSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:20)的轻链区。

[0049] E25.如E1-E24中任一项所述的方法,其中所述E3泛素连接酶调节剂包括来那度胺、泊马度胺或沙利度胺。

[0050] E26.如E1-E25中任一项所述的方法,其中所述E3泛素连接酶调节剂是来那度胺。

[0051] E27.如E1-E26中任一项所述的方法,其中所述E3泛素连接酶调节剂口服施用。

[0052] E28.如E1-E27中任一项所述的方法,其中所述SIRPaFc融合蛋白和所述抗CD19抗体静脉内或皮下施用。

[0053] E29.如E1-E28中任一项所述的方法,其中所述癌症是CD19阳性癌症。

[0054] E30.如E1-E29中任一项所述的方法,其中所述癌症是CD47阳性癌症。

[0055] E31.如E1-E30中任一项所述的方法,其中所述癌症是血液恶性肿瘤或实体瘤癌症。

[0056] E32.如E1-E31中任一项所述的方法,其中所述癌症是淋巴瘤或白血病。

[0057] E33.如E1-E32中任一项所述的方法,其中所述癌症是慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病或非霍奇金氏淋巴瘤。

[0058] E34.如E1-E33中任一项所述的方法,其中所述癌症是选自由滤泡性淋巴瘤(FL)、小淋巴细胞性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(MZL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和伯基特淋巴瘤组成的组的非霍奇金氏淋巴瘤。

[0059] E35.一种SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体,用于根据E1-E34中任一项所述的方法

治疗患者。

[0060] E36.SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体在制备用于根据E1-E34中任一项所述的方法治疗患者的药物中的用途。

[0061] E37.一种试剂盒,包含SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体和根据权利要求1-34中任一项所述的方法的使用说明书,并且任选地还包含根据E1-E34中任一项所述的方法的一种或多种附加治疗剂。

[0062] 在不受理论束缚的情况下,在本文提供的涉及SIRPaFc融合蛋白(例如TTI-622)、抗CD19抗体(例如他法西他单抗)和E3泛素连接酶调节剂(例如来那度胺)的组合方法中,据信考虑到组合治疗可能发生一种或多种以下抗癌作用:1)增加的抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP):他法西他单抗和来那度胺增加"吃"信号,而TTI-622阻断肿瘤细胞上的"不要吃我"信号;2)增加的抗体依赖性细胞毒性(ADCC):来那度胺降低NK细胞活化的阈值,从而促进他法西他单抗介导的ADCC;3)定向杀伤:来那度胺具有直接的肿瘤杀伤活性。这些活性可能发生在各种癌症类型中,诸如DLBCL。

[0063] 在一些实施方案中,本公开涉及SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体组合用于治疗患者的癌症的用途。

[0064] 在一些实施方案中,本公开涉及用于治疗患者的癌症的包含SIRPaFc融合蛋白的组合物,其中患者还用抗CD19抗体治疗。在一些方面,本公开涉及用于治疗患者的病症(其为癌症)的包含SIRPaFc融合蛋白的组合物,其中SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体组合。在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白可以与抗CD19抗体同时或顺序施用。

[0065] 在一些实施方案中,本公开涉及治疗癌症的方法,该方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体的组合。

[0066] 在一些实施方案中,本公开涉及通过向患者施用SIRPaFc融合蛋白或其药学上可接受的盐与抗CD19抗体的组合来治疗癌症的方法。

[0067] 在另一方面,本公开涉及SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体组合用于治疗癌症的用途。

[0068] 在一些实施方案中,如本文所述的治疗癌症的方法可包括SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体以及一种或多种附加治疗剂的组合。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂可以是化学治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂可包括但不限于来那度胺、氟达拉滨、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、基于甲氨蝶呤蒽环类的化疗剂、泼尼松、甲基泼尼松龙、糖皮质激素、替伊莫单抗、对乙酰氨基酚、抗组胺药以及它们的组合。

[0069] 在一些实施方案中,如本文所述的治疗癌症的方法可包括SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和来那度胺的组合。

[0070] 在一些实施方案中,如本文所述的治疗癌症的方法可以包括SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体的组合,其中所述抗CD19抗体是他法西他单抗,并且其中他法西他单抗以12mg/kg体重剂量施用。

[0071] 在一些实施方案中,如本文所述的治疗癌症的方法可包括SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体的组合,其中SIRPaFc融合蛋白为TTI-622,并且其中TTI-622在第一、第二和第三28天周期的第1、8、15和22天以及在随后的28天周期的第1和15天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg体重剂量

的固定剂量施用,其中所述抗CD19抗体为他法西他单抗,并且其中他法西他单抗在第一28天周期的第1天、第4天、第8天、第15天和第22天以及在第二和第三28天周期的第1天、第8天、第15天和第22天以及在一个或多个随后周期的第1和15天以12mg/kg体重剂量施用。

[0072] 在一些实施方案中,如本文所述的治疗癌症的方法可以包括SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和来那度胺的组合,其中SIRPaFc融合蛋白为TTI-622,并且其中TTI-622以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg体重剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,其中所述抗CD19抗体为他法西他单抗,并且其中他法西他单抗以12mg/kg体重剂量施用,其中来那度胺以25mg剂量施用。

[0073] 在一些实施方案中,如本文所述的治疗癌症的方法可以包括SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和来那度胺的组合,其中SIRPaFc融合蛋白为TTI-622,并且其中TTI-622以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg体重剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,其中所述抗CD19抗体为他法西他单抗,并且其中他法西他单抗以12mg/kg体重剂量施用,其中来那度胺在28天周期的第1至21天以25mg剂量施用。

[0074] 在一些实施方案中,如本文所述的治疗癌症的方法可包括SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和来那度胺的组合,其中SIRPaFc融合蛋白为TTI-622,并且其中TTI-622在第一、第二和第三28天周期的第1、8、15和22天以及在一个或多个随后的28天周期的第1和15天以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg体重剂量或300mg、600mg、750mg、1200mg、1350mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量施用,其中所述抗CD19抗体为他法西他单抗,并且其中他法西他单抗在第一28天周期的第1天、第4天、第8天、第15天和第22天以及在第二和第三28天周期的第1天、第8天、第15天和第22天以及在一个或多个随后周期的第1和15天以12mg/kg体重剂量施用,并且其中来那度胺在28天周期的第1至21天以25mg剂量施用。

[0075] 在一些实施方案中,癌症是CD19阳性癌症。

[0076] 在一些实施方案中,癌症是血液癌症。血液癌症的非限制性实例包括急性髓性白血病(AML);慢性髓性白血病(CML),包括加速性CML和CML急变期(CML-BP);急性淋巴细胞白血病(ALL);慢性淋巴细胞白血病(CLL);霍奇金氏淋巴瘤(HL);非霍奇金氏淋巴瘤(NHL),包括B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和伯基特淋巴瘤;多发性骨髓瘤(MM);淀粉样变性;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;骨髓增生异常综合征(MDS),包括难治性贫血(RA)、伴有环状铁粒幼红细胞的难治性贫血(RARS)、伴有原始细胞增多的难治性贫血(RAEB)和转化中的RAEB(RAEB-T);以及骨髓增生性综合征。在一些实施方案中,癌症是慢性淋巴细胞白血病(CLL);霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤,包括滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和伯基特淋巴瘤。

[0077] 在一些实施方案中,癌症是慢性淋巴细胞白血病。在一些实施方案中,癌症是CD19阳性慢性淋巴细胞白血病。

[0078] 在一些实施方案中,癌症是非霍奇金氏淋巴瘤,包括滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和伯基特淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是CD19阳性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是CD19阳性侵袭性非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是CD19阳性惰性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤。

在一些实施方案中,癌症是复发性或难治性CD19阳性侵袭性非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是复发性或难治性CD19阳性惰性非霍奇金淋巴瘤。

[0079] 在一些实施方案中,癌症是复发性的。在一些实施方案中,复发性癌症是在没有检测到癌症的一段时间后再次出现的癌症。

[0080] 在一些实施方案中,癌症是难治性的。在一些实施方案中,难治性癌症对癌症治疗没有反应;它也被称为抗性癌症。在一些实施方案中,癌症对利妥昔单抗具有耐药性。在一些实施方案中,癌症对利妥昔单抗的治疗没有反应。在一些实施方案中,癌症是利妥昔单抗耐药性复发性癌症。在一些实施方案中,患者对含利妥昔单抗的方案变得难治。在一些实施方案中,肿瘤是不可切除的。在一些实施方案中,不可切除的肿瘤不能通过手术去除。在一些实施方案中,癌症先前未被治疗。在一些实施方案中,癌症是局部晚期的。在一些实施方案中,“局部晚期”是指有点广泛但仍局限于一个区域的癌症。在一些情况下,“局部晚期”可指尚未扩散但已侵入附近器官或组织的使其难以仅用手术去除的小肿瘤。在一些实施方案中,癌症是转移性的。在一些实施方案中,转移性癌症是从其开始的身体部分(原发部位)扩散到身体的一个或多个其他部分的癌症。

[0081] 在一些实施方案中,患者患有复发性或难治性CD19阳性非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,患者同时患有CD19阳性非霍奇金淋巴瘤和复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤。

[0082] 在一些实施方案中,患者患有复发性或难治性CD19阳性侵袭性非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,患者患有复发性或难治性CD19阳性侵袭性非霍奇金淋巴瘤,并且进行过至少一种先前治疗方案。

[0083] 在一些实施方案中,患者患有复发性或难治性CD19阳性惰性非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方案中,患者患有复发性或难治性CD19阳性惰性非霍奇金淋巴瘤,并且进行过至少两种先前治疗方案。在一些实施方案中,患者患有复发性或难治性CD19阳性惰性非霍奇金淋巴瘤,并且对任何抗CD20单克隆抗体或任何抗CD19单克隆抗体是难治性的。在一些实施方案中,患者患有复发性或难治性CD19阳性惰性非霍奇金淋巴瘤,并且进行过至少两种先前治疗方案并且对任何抗CD20单克隆抗体是难治性的。

[0084] 在一些实施方案中,本公开涉及用于治疗需要这种治疗的患者的癌症的药物。该药物包含SIRPaFc融合蛋白和抗CD19抗体,并且是单一剂型或分开的剂型。

[0085] 在一些实施方案中,如本文所述的药物可包括SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和任选的一种或多种附加治疗剂的组合。

[0086] 在一些实施方案中,本公开涉及SIRPaFc融合蛋白在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体一起施用,并且其中药物是单一剂型或分开的剂型。在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体和一种或多种附加治疗剂一起施用。

[0087] 在一些实施方案中,本公开涉及SIRPaFc融合蛋白在制备用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中患者还用抗CD19抗体和任选的一种或多种附加治疗剂治疗。在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白可与抗CD19抗体同时或顺序施用。

[0088] 在另一方面,本公开涉及SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在一些实施方案中,本公开涉及SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体和任选的一种或多种附加治疗剂组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0089] 在另一方面,本公开涉及SIRPaFc融合蛋白在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体和任选的一种或多种附加治疗剂一起施用。

[0090] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂可以是化学治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂可包括但不限于氟达拉滨、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、基于甲氨蝶呤蒽环类的化疗剂、泼尼松、甲基泼尼松龙、糖皮质激素、替伊莫单抗、对乙酰氨基酚、抗组胺药以及它们的组合。

[0091] 在一个方面,本公开涉及用于治疗癌症的抗CD19抗体,其中所述抗CD19抗体与SIRPaFc融合蛋白组合施用于需要这种治疗的受试者。

[0092] 在一个方面,本公开涉及用于治疗癌症的抗CD19抗体,其中所述抗CD19抗体与SIRPaFc融合蛋白组合施用。

[0093] 在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白可与抗CD19抗体和任选的一种或多种附加治疗剂组合以单一剂型或作为分开的剂型施用。在一些实施方案中,当作为分开的剂型施用时,抗CD19抗体可在施用SIRPaFc融合蛋白之前、同时或之后施用。在一些实施方案中,当作为分开的剂型施用时,可在抗CD19抗体之前施用一个或多个剂量的SIRPaFc融合蛋白。在一些实施方案中,在施用SIRPaFc融合蛋白之前施用抗CD19抗体。如本文所用,SIRPaFc融合蛋白、抗CD19抗体和任选的一种或多种附加治疗剂的“组合”施用不仅是指同时或顺序施用这些药剂,而且是指在单个治疗周期期间施用这些药剂,如本领域技术人员所理解的。当SIRPaFc融合蛋白与抗CD19抗体和任选的一种或多种附加治疗剂组合施用时,施用治疗有效量的组合。

[0094] 本文所使用的小节标题仅出于组织性目的并且不解释为限制所描述的主题。

[0095] 本文引用的所有参考文献,包括专利申请、专利出版物、UniProtKB登录号均以引用方式并入本文,如同每个单独的参考文献被具体且单独地指明以引用方式整体并入。

[0096] 本文描述或引用的技术和程序通常是本领域技术人员使用常规方法充分理解和普遍采用的,例如以下文献中描述的广泛使用的方法:Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual第3版(2001)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY(F.M.Ausubel等人编辑,(2003));METHODS IN ENZYMOLOGY系列(Academic Press,Inc.);PCR 2:A PRACTICAL APPROACH(M.J.MacPherson、B.D.Hames和G.R.Taylor编辑(1995));Harlow和Lane编辑(1988)ANTIBODIES,A LABORATORY MANUAL,and ANIMAL CELL CULTURE(R.I.Freshney编辑(1987));Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait编辑,1984);Methods in Molecular Biology,Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook(J.E.Cellis编辑,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney)编辑,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture(J.P.Mather and P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures(A.Doyle、J.B.Griffiths和D.G.Newell编辑,1993-8)J.Wiley and Sons;Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell编辑);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos编辑,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等人编辑,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等人编辑,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway and

P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:A Practical Approach (D.Catty.编辑,IRL Press,1988-1989);Monoclonal Antibodies:A Practical Approach (P.Shepherd和C.Dean编辑,Oxford University Press,2000);Using Antibodies:A Laboratory Manual(E.Harlow and D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999));The Antibodies(M.Zanetti和J.D.Capra编辑,Harwood Academic Publishers, 1995);以及它们的更新版本。

[0097] 定义

[0098] 除非本文另有定义,与本发明结合使用的科学和技术术语具有本领域普通技术人员通常理解的含义。

[0099] 如本文所用,单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数引用,除非另有说明。例如,“一种”抗体包括一种或多种抗体。

[0100] 当本发明的方面或实施方案以马库什组或其他替代方案分组的形式描述时,本发明不仅涵盖作为整体列出的整个组,还涵盖单独的组的每个成员和主组的所有可能的子组,而且涵盖缺少一个或多个组成员的主组。本发明还设想明确排除所要求保护的发明中的任何组成员中的一个或多个。

[0101] 术语“例如”或“举例来说”后面的任何示例并非意味着详尽或限制。

[0102] 如本文所用,术语“约”当用于修饰数值定义的参数(例如,SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体的剂量)时意指该参数可比该参数的规定数值低或高多达10%。例如,约5mg的剂量意指5%±10%,即它可在4.5mg和5.5mg之间变化。

[0103] 术语“治疗(treating)”、“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”是指任何类型的治疗,例如缓解、减轻或减缓患者的疾病、病症或病况或与疾病相关的任何组织损伤的进展。在一些实施方案中,疾病、病症或病况是癌症。

[0104] 术语“治疗有效量”是指引起组织、系统、动物、个体或人类中研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物或药物反应的活性成分的量,其可包括以下各项中的一项或多项:(1)预防疾病;例如,预防可能易患疾病、病症或病况但尚未经历或显示该疾病的病理或症状的个体的疾病、病症或病况;(2)抑制疾病;例如,抑制正在经历或表现出疾病、病症或病况的病理或症状的个体的疾病、病症或病况(即,阻止或减缓病理或症状的进一步发展);以及(3)改善疾病;例如,改善正在经历或表现出疾病、病症或病况的病理或症状的个体的疾病、病症或病况(即,逆转病理或症状)。

[0105] SIRPaFc融合蛋白

[0106] 本发明提供了包括SIRPα-Fc(“SIRPaFc”)融合蛋白的组合疗法。本文提供的给药方案和方法使用SIRPa的CD47结合和阻断形式作为CD47阻断药物或阻断剂。具有CD47阻断活性的药剂或药物是一种干扰和抑制当CD47与巨噬细胞呈递的SIRPa相互作用时产生的信号传递的药剂。人SIRPa的CD47结合形式是用于本文提供的方案和方法的优选的CD47阻断药物。这些药物基于人SIRPa的胞外区。它们包含足以赋予有效CD47结合亲和力和特异性的胞外区的至少一个区域。缺乏膜锚定组分的所谓的SIRPa的“可溶”形式描述于文献中,并且包括WO 2010/070047(Novartis)、WO2013/109752(Stanford)和WO2014/094122(Trillium)中提及的那些,每个文献以引用方式整体并入。

[0107] 在一个优选的实施方案中,SIRPa的可溶形式是Fc融合体。更具体地,药物适当地

包含与抗体恒定区或Fc(可结晶片段)以直接或间接融合形式的人SIRPa蛋白。除非另有说明,如本文所用,术语“人SIRPa”是指人SIRPa的野生型、内源性、成熟形式。在人类中,发现SIRPa蛋白有两种主要形式。一种形式,即变体1或V1形式,具有如NCBI RefSeq NP_542970.1所示的氨基酸序列(残基27-504构成成熟形式)。另一种形式,即变体2或V2形式,有13个氨基酸不同,并且具有在GenBank中如CAA71403.1所示的氨基酸序列(残基30-504构成成熟形式)。这两种形式的SIRPa构成存在于人中的SIRPa形式的约80％,并且这两种形式在本文中都被术语“人SIRPa”所涵盖。术语“人SIRPa”还包括其对人而言是内源性的次要形式并且在与CD47结合时具有通过CD47触发信号转导的相同性质。本发明最具体地涉及包括人SIRPa变体2形式或V2的药物组合。

[0108] 在本文提供的给药方案和方法中,有用的SIRPaFc融合蛋白包含位于人SIRPa胞外区内的三个所谓的免疫球蛋白(Ig)结构域之一。更具体地,本发明的SIRPaFc蛋白掺入人SIRPa(106聚体)的残基32-137,其根据目前的命名法构成并定义V2形式的IgV结构域。下文所示的该SIRPa序列在本文中称为SEQ ID NO:1。

[0109] EELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGP ARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYC VKFRKGSPDTEFKSGA[SEQ ID NO:1]

[0110] 在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白掺入SEQ ID NO:1定义的IgV结构域和SIRPa序列内连续的另外的侧翼残基。由人SIRPa的V2形式的残基31-148表示的该形式的IgV结构域是118聚体,具有如下所示的SEQ ID NO:2:

[0111] EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAG PARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYY CVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPS[SEQ ID NO:2]

[0112] 本发明的SIRPa融合蛋白还可以掺入具有效应子功能的Fc区。Fc指“可结晶片段”,并且代表主要由重链恒定区和铰链区内的组分组成的抗体恒定区。合适的Fc组分包括具有效应子功能的那些。“具有效应子功能”的Fc组分是具有至少一些效应子功能(诸如至少一些对抗体依赖性细胞毒性的贡献或一些固定补体的能力)的Fc组分。而且,Fc将至少结合Fc受体。可以使用为此目的建立的测定来揭示这些性质。功能测定包括检测靶细胞裂解的标准铬释放测定。通过该定义,野生型IgG1或IgG4的Fc区具有效应子功能,而被突变以消除效应子功能的人IgG4的Fc区(诸如通过掺入包括Pro233、Val234、Ala235的改变系列和Gly236(EU)的缺失)被认为不具有效应子功能。在一些实施方案中,Fc基于IgG1同种型的人抗体。这些抗体的Fc区是本领域技术人员容易鉴定的。在实施方案中,Fc区包括下部铰链-CH2-CH3结构域。

[0113] 在一个具体的实施方案中,Fc区基于在UniProtKB/Swiss-Prot中如P01857所示的人IgG1的氨基酸序列,残基104-330,并且具有如下所示并在本文中称为SEQ ID NO:3的氨基酸序列:

[0114] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK[SEQ ID NO:3]

[0115] 因此,在一些实施方案中,Fc区具有IgG1恒定区的野生型或共有序列。在替代实施方案中,融合蛋白中掺入的Fc区源自具有典型效应子活性恒定区的任何IgG1抗体。此类Fc

区的序列可以与例如以下IgG1序列(均引用自GenBank)中的任一个的Fc区相对应,例如:BAG65283(残基242-473)、BAC04226.1(残基247-478)、BAC05014.1(残基240-471)、CAC20454.1(残基99-320)、BAC05016.1(残基238-469)、BAC85350.1(残基243-474)、BAC85529.1(残基244-475)和BAC85429.1(残基238-469)。

[0116] 在其他实施方案中,Fc区具有野生型人IgG4恒定区的序列。在替代实施方案中,融合蛋白中掺入的Fc区源自具有恒定区的任何IgG4抗体,该恒定区具有效应子活性,但天然存在的效力显著低于IgG1 Fc区。此类Fc区的序列可以与例如以下IgG4序列中的任一个的Fc区相对应:来自UniProtKB/Swiss-Prot的P01861(残基99-327)和来自GenBank的CAC20457.1(残基99-327)。

[0117] 在一些实施方案中,Fc区基于在UniProtKB/Swiss-Prot中如P01861所示的人IgG4的氨基酸序列,残基99-327,并且具有如下所示并在本文中称为SEQ ID NO:4的氨基酸序列:

[0118] ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK[SEQ ID NO:4]

[0119] 在一些实施方案中,Fc区掺入一个或多个改变,通常不超过约10个,例如至多1、2、3、4、5或6个此类改变,包括影响某些Fc特性的氨基酸取代。在一个具体和优选的实施方案中,Fc区在位置228(EU编号)处掺入改变,其中该位置的丝氨酸被脯氨酸($S^{228}P$)取代,从而稳定Fc二聚体内的二硫键。Fc区内的其他改变可包括改变糖基化的取代,诸如用甘氨酸或丙氨酸取代$Asn^{297}$;半衰期增加的改变,诸如$T^{252}L$、$T^{253}S$和$T^{256}F$,如在US62777375和许多其他文献中教导的。特别有用的是增强Fc特性同时保持构象沉默(例如,保持Fc受体结合)的那些改变。在另一个实施方案中,修饰Fc区以增加其生物半衰期。多种方法是可能的。例如,可以引入一个或多个以下突变;T252L、T254S、T256F,如美国专利号6,277,375中所述。

[0120] 在一个具体的实施方案中,并且在Fc组分是IgG4 Fc的情况下,Fc至少掺入$S^{228}P$突变,并且具有下文所示并在本文中称为SEQ ID NO:5的氨基酸序列:

[0121] ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK[SEQ ID NO:5]

[0122] 因此,本文提供的方案和方法中使用的CD47阻断药物优选为SIRPa融合蛋白,其可用于抑制人SIRPa与人CD47的结合,从而抑制或减少经由SIRPa结合的CD47介导的信号传递,该融合蛋白包含人SIRPα组分和与其融合的Fc组分,其中SIRPa组分包含人SIRPa V2的单个IgV结构域或由其组成,并且Fc组分是具有效应子功能的人IgG的恒定区。

[0123] 在一个实施方案中,融合蛋白包含SIRPa组分,该SIRPa组分至少由野生型人SIRPa的V2形式的残基32-137(即,SEQ ID NO:1)组成。在一个优选的实施方案中,SIRPa组分由人SIRPa的V2形式的残基31-148(即,SEQ ID NO:2)组成。在另一个实施方案中,Fc组分是命名为P01857的人IgG1的Fc组分,并且在一个具体的实施方案中,其具有掺入其下部铰链-CH2-CH3区的氨基酸序列,即,SEQ ID NO:3。

[0124] 在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白以分泌型二聚体融合形式提供和使用,其中融合蛋白掺入具有SEQ ID NO:1和优选SEQ ID NO:2的SIRPa组分以及与其融合的具有效应子功能并具有SEQ ID NO:3的Fc区。当SIRPa组分是SEQ ID NO:1时,该融合蛋白包含SEQ ID NO:6,如下所示:

[0125] EELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0126] [SEQ ID NO:6]

[0127] 当SIRPa组分是SEQ ID NO:2时,该融合蛋白包含SEQ ID NO:7,如下所示:

[0128] EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0129] [SEQ ID NO:7]

[0130] SEQ ID NO:7的SIRPaFc融合蛋白也称为TTI-621。

[0131] 在替代实施方案中,融合蛋白的Fc组分基于IgG4,并且优选地基于掺入$S^{228}P$突变的IgG4。在融合蛋白掺入SEQ ID NO:2的优选SIRPa IgV结构域的情况下,所得的基于IgG4的SIRPa-Fc蛋白具有SEQ ID NO:8,如下所示:

[0132] EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK[SEQ ID NO:8]

[0133] SEQ ID NO:8的SIRPaFc融合蛋白也称为TTI-622。

[0134] 在本文提供的给药方案或方法的一个实施方案中,SIRPaFc融合蛋白包含作为融合蛋白的SIRPa组分的包含SEQ ID NO:2的序列。在一个实施方案中,SIRPaFc融合蛋白包含SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8的多肽。

[0135] 如文献中所述,掺入在SIRPaFc融合蛋白内的SIRPa序列可以变化。这可以消除蛋白质中的糖基化位点,诸如在位置89和其他位置。SIRPa内的其他有用取代包括以下取代中的一种或多种:L4V/I、V6I/L、A21V、V27I/L、131T/S/F、E47V/L、K53R、E54Q、H56P/R、S66T/G、K68R、V92I、F94V/L、V63I和/或F103V。

[0136] 在SIRPaFc融合蛋白中,SIRPa组分和Fc组分直接或间接融合,以提供单链多肽,该单链多肽可任选地最终产生为二聚体,其中单链多肽通过Fc区内形成的链间二硫键偶联。融合区的性质不是关键的。融合可以在两个组分之间直接进行,其中SIRPa组分构成融合的N末端,而Fc组分构成C末端。替代地,融合可以是间接的,通过由一个或多个氨基酸组成的接头,理想地遗传编码的氨基酸,诸如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个

氨基酸,或5至100个氨基酸之间的任何数量的氨基酸,诸如5至50、5至30或5至20个氨基酸。接头可以包含由构成限制位点的DNA编码的肽,该限制位点诸如BamHI、ClaI、EcoRI、HindIII、PstI、SalI和XhoI位点等。

[0137] 接头氨基酸通常且理想地具有一定的灵活性,以允许Fc和SIRPa组分采用其活性构象。允许这种灵活性的残基通常是Gly、Asn和Ser,因此接头内这些残基(特别是Gly和Ser)的几乎任何组合都可能提供所需的连接效果。在一个实例中,这种接头基于所谓的G4S序列(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser[SEQ ID NO:9]),其可重复为(G4S)n(SEQ ID NO:21),其中n为1、2、3或更大,或者基于(Gly)n、(Ser)n、(Ser-Gly)n或(Gly-Ser)n等。在另一个实施方案中,接头是GTELSVRAKPS[SEQ ID NO:10]。该序列构成C末端侧接IgV结构域的SIRPa序列(应当理解,当与上述IgV最小序列偶联时,该侧接序列可被认为是接头或IgV结构域的不同形式)。仅需要融合区或接头允许组分采用它们的活性构象,并且这可以通过本领域中有用的任何形式的接头来实现。

[0138] 术语“$CD47^+$”(或CD47+)用于指本发明多肽靶向结合的细胞的表型。$CD47^+$细胞可通过流式细胞术使用CD47抗体作为亲和配体来鉴定。适当标记的CD47抗体可商业获得用于该用途(例如,克隆B6H12的抗体产品可从Santa Cruz Biotechnology获得)。检查CD47表型的细胞可包括标准肿瘤活检样品,特别包括取自疑似携带内源性$CD47^+$癌细胞的受试者的血液样品。作为用本发明融合蛋白治疗的靶标的特别感兴趣的CD47疾病细胞是“过表达”CD47的那些。这些$CD47^+$细胞通常是疾病细胞,并且以超过给定类型细胞的正常CD47密度的密度在其表面上呈递CD47。CD47过表达在不同的细胞类型中会有所不同,但在本文中是指例如通过本文例示的流式细胞术或通过免疫染色或通过基因表达分析等测定的任何CD47水平,其高于在具有对于该细胞类型正常的CD47表型的对应细胞上可测量的水平。

[0139] 本文提供的SIRPaFc融合蛋白可以以约0.0001至100mg/kg范围内的不同剂量施用。

[0140] 在一些实施方案中,TTI-621(SEQ ID NO:7)以0.01至30mg/kg受试者体重的范围施用。例如,TTI-621剂量可为0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg、2.1mg/kg、2.2mg/kg、2.3mg/kg、2.4mg/kg、2.5mg/kg、2.6mg/kg、2.7mg/kg、2.8mg/kg、2.9mg/kg、3.0mg/kg、3.1mg/kg、3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg、6.4mg/kg、6.5mg/kg、6.6mg/kg、6.7mg/kg、6.8mg/kg、6.9mg/kg、7.0mg/kg、7.1mg/kg、7.2mg/kg、7.3mg/kg、7.4mg/kg、7.5mg/kg、7.6mg/kg、7.7mg/kg、7.8mg/kg、7.9mg/kg、8.0mg/kg、8.1mg/kg、8.2mg/kg、8.3mg/kg、8.4mg/kg、8.5mg/kg、8.6mg/kg、8.7mg/kg、8.8mg/kg、8.9mg/kg、9.0mg/kg、9.1mg/kg、9.2mg/kg、9.3mg/kg、9.4mg/kg、9.5mg/kg、9.6mg/kg、9.7mg/kg、9.8mg/kg、9.9mg/kg或10.0mg/kg。TTI-621剂量还可包括例如0.2-2mg/kg、0.7-2mg/kg、1-5mg/kg、2-5mg/kg或2-10mg/kg。可以将这些剂量的TTI-621施用于受试者,例如,每周一次(Q1W)、每两周一次(Q2W)、每三周一次(Q3W)、每四周一次

(Q4W)、每月两次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次。

[0141] 在一些实施方案中,TTI-622(SEQ ID NO:8)以0.1至50mg/kg受试者体重的范围施用。例如,TTI-622剂量可为1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、21mg/kg、22mg/kg、23mg/kg、24mg/kg、25mg/kg、26mg/kg、27mg/kg、28mg/kg、29mg/kg、30mg/kg、31mg/kg、32mg/kg、33mg/kg、34mg/kg、35mg/kg、36mg/kg、37mg/kg、38mg/kg、39mg/kg、40mg/kg、41mg/kg、42mg/kg、43mg/kg、44mg/kg、45mg/kg、46mg/kg、47mg/kg、48mg/kg、49mg/kg或50mg/kg。TTI-622剂量还可以包括例如2-40mg/kg、4-40mg/kg、5-50mg/kg、8-50mg/kg、8-40mg/kg、8-30mg/kg、8-28mg/kg、10-50mg/kg、10-40mg/kg、10-30mg/kg、10-25或10-20mg/kg。可以将这些剂量的TTI-622施用于受试者,例如,每周一次(Q1W)、每两周一次(Q2W)、每三周一次(Q3W)、每四周一次(Q4W)、每月两次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次。

[0142] 在一些实施方案中,本文提供的SIRPaFc融合蛋白[例如,TTI-622(SEQ ID NO:8)]以“无变化”(也称为“固定”)剂量施用—即,剂量是每位患者的量,并且剂量不取决于患者的体重。在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白诸如TTI-622以150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300m g、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2050mg、2100mg、2150mg、2200mg、2250mg、2300mg、2350mg、2400mg、2450mg、2500mg、2550mg、2600mg、2650mg、2700mg、2750mg、2800mg、2850mg、2900mg、2950mg、3000mg、3050mg、3100mg、3150mg、3200mg、3250mg、3300mg、3350mg、3400mg、3450mg、3500mg、3550mg或3600mg的固定剂量施用。固定剂量的SIRPaFc融合蛋白可以多种方案施用。在一些实施方案中,该剂量每周(QW)、每2周(Q2W)、每3周(Q3W)或每4周(Q4W)向患者施用。

[0143] 在一些实施方案中,SIRPaFc融合蛋白以a)150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950、2000、2050、2100、2150或2200mg的下限水平与b)550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950、2000、2050、2100、2150、2200、2250、2300、2350、2400、2450、2500、2550、2600、2650、2700、2750、2800、2850、2900、2950、3000、3050、3100、3150、3200、3250、3300、3350、3400、3450、3500、3550或3600mg的上限水平之间的剂量施用,其中下限水平是小于上限水平的值。

[0144] 本文提供的SIRPaFc蛋白显示出可忽略的与红细胞的结合。因此,当用本文提供的SIRPaFc融合蛋白给药时,无需考虑RBC“下沉”。相对于被RBC结合的其他CD47阻断药物,据估计本发明的SIRPaFc融合体在小于RBC结合的药物(诸如CD47抗体)所需剂量的一半的剂量时即可发挥作用。此外,本文提供的SIRPaFc融合蛋白是SIRPa介导的信号的专用拮抗剂,当与其结合时,它们显示出可忽略的CD47激动作用。因此,当制定医学上有用的单位剂量方案时,无需考虑由药物引起的任何刺激。

[0145] 抗CD19药剂

[0146] 术语“CD19”是指称为CD19的蛋白质,具有以下同义词:B4、B淋巴细胞抗原CD19、B淋巴细胞表面抗原B4、CVID3、分化抗原CD19、MGC12802和T细胞表面抗原Leu-12。该术语还涵盖天然存在的CD19变体,例如剪接变体、等位基因变体和同种型。

[0147] “MOR208”和“XmAb 5574”和“他法西他单抗”用作根据表1的抗CD19抗体的同义词。表1提供了MOR208/他法西他单抗的氨基酸序列。MOR208抗体在美国专利申请序列号12/377,251中进行了描述,该申请以引用方式整体并入。

[0148] 术语“抗CD19抗体”或“结合CD19的抗体”是指能够以足够的亲和力结合CD19的抗体,使得该抗体可用作靶向CD19的诊断剂和/或治疗剂。

[0149] WO2007076950(US2007154473)中讨论了抗CD19抗体在非特异性B细胞淋巴瘤中的应用,这两篇文献均以引用方式整体并入。S cheuermann等人,CD19 Antigen in Leukemia and Lymphoma Diagn osis and Immunotherapy,Leukemia and Lymphoma,第18卷,385-397(1995)中描述了CD19抗体在CLL、NHL和ALL中的用途,该文献以引用方式整体并入。

[0150] WO2005012493(US7109304)、WO2010053716(US12/266,999)(Immunomedics)、WO2007002223(US US8097703)(Medarex)、WO 2008022152(12/377,251)和WO2008150494(Xencor)、WO2008031056(US11/852,106)(Medimmune)、WO 2007076950(US11/648,505)(Merck Patent GmbH)、WO 2009/052431(US12/253,895)(Seattle Genetics)以及WO2010095031(12/710,442)(Glenmark Pharmaceutica ls)、WO2012010562和WO2012010561(International Drug Develop ment)、WO2011147834(Roche Glycart)和WO2012156455(Sanofi)中描述了对CD19具有特异性的其他抗体,这些文献均以引用方式整体并入。

[0151] 在一些实施方案中,与本文提供的方法和组合物一起使用的抗CD19抗体是他法西他单抗(MOR208)。他法西他单抗具有下表1所示的序列。

[0152] 表1:他法西他单抗序列

[0153]

| 详述 | SEQ ID NO: | 氨基酸 |
|---|---|---|
| HCDR1 | SEQ ID NO: 11 | SYVMH |
| HCDR2 | SEQ ID NO: 12 | NPYNDG |
| HCDR3 | SEQ ID NO: 13 | GTYYYGTRVFDY |
| LCDR1 | SEQ ID NO: 14 | RSSKSLQNVNGNTYLY |
| LCDR2 | SEQ ID NO: 15 | RMSNLNS |
| LCDR3 | SEQ ID NO: 16 | MQHLEYPIT |
| VH | SEQ ID NO: 17 | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSC<br>AASGYTFTSYVMHWVRQAPGK<br>GLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQ<br>GRVTISSDKSISTAYMELSSLRSE<br>DTAMYYCARGTYYYGTRVFDY<br>WGQGTLVTVSS |
| VL | SEQ ID NO: 18 | DIVMTQSPATLSLSPGERATLSC<br>RSSKSLQNVNGNTYLYWFQQK<br>PGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRF<br>SGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVY<br>YCMQHLEYPITFGAGTKLEIK |
| 全长重链 | SEQ ID NO: 19 | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSC<br>AASGYTFTSYVMHWVRQAPGK<br>GLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQ<br>GRVTISSDKSISTAYMELSSLRSE<br>DTAMYYCARGTYYYGTRVFDY<br>WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL<br>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYF<br>PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA<br>VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br>QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP<br>KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPD<br>VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSV<br>LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPAPEEKTISKTKGQPREPQVY<br>TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG |

[0154]

| | | |
|---|---|---|
| | | FYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHY<br>TQKSLSLSPGK |
| 全长轻链 | SEQ ID NO: 20 | DIVMTQSPATLSLSPGERATLSC<br>RSSKSLQNVNGNTYLYWFQQK<br>PGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRF<br>SGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVY<br>YCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRT<br>VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV<br>VCLLNNFYPREAKVQWKVDNA<br>LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS<br>STLTLSKADYEKHKVYACEVTH<br>QGLSSPVTKSFNRGEC |

[0155] E3泛素连接酶调节剂

[0156] 在一些实施方案中,本文提供的组合疗法包括E3泛素连接酶调节剂。这些调节剂也可称为免疫调节药物(IMiD)。这些调节剂靶向E3泛素连接酶CUL4-RBX1-DDB1-CRBN(称为$CRL4^{CRBN}$)并促进$CRL4^{CRBN}$对转录因子IKZF1和IKZF3的泛素化。$CRL4^{CRBN}$的调节剂包括例如沙利度胺、来那度胺和泊马度胺。它们通过与CRBN亚基结合来调节CRL4活性。

[0157] 本文提供的给药方案和方法可用于治疗多种癌细胞。这些特别包括CD47阳性和/或CD19阳性癌细胞,包括液体(血液)和实体瘤。实体瘤可用本文提供的给药方案和方法治疗,以减小其大小、数量或生长速率并控制癌症干细胞的生长。此类实体瘤包括膀胱、脑、乳腺、肺、结肠、卵巢、前列腺、肝脏和其他组织中的CD47阳性和/或CD19阳性肿瘤。在一个实施方案中,本文提供的给药方案和方法可用于抑制血液癌症的生长或增殖。如本文所用,“血液癌症”是指血液的癌症,并且包括白血病、淋巴瘤和骨髓瘤等。“白血病”是指血液的癌症,人体会产生过多的白细胞,而这些白细胞无法有效抵抗感染,从而挤占血液中的其他成分,诸如血小板和红细胞。据了解,白血病的病例被分类为急性或慢性。某些形式的白血病可以是例如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生性病症/肿瘤(MPDS)和骨髓增生异常综合征。“淋巴瘤”可指霍奇金氏淋巴瘤、惰性和侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞)等。骨髓瘤可指多发性骨髓瘤(MM)、巨细胞骨髓瘤、重链骨髓瘤和轻链或本斯-琼斯骨髓瘤。在具体的实施方案中,本文提供的给药方案和方法可用于治疗T细胞淋巴瘤(TCL),该T细胞淋巴瘤(TCL)是一组分为皮肤TCL和外周TCL的非常异质的淋巴恶性肿瘤,而其自身分为结型或结外型。CTCL源自皮肤归巢T细胞并由蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征、原发性皮肤T细胞淋巴增生性疾病和间变性大细胞淋巴瘤组成。除ALK和ALCL之外,TCL的共同特征是侵袭性过程和对治疗的不良反应。

[0158] 在一些其他实施方案中,用给药方案和方法治疗的血液癌症是CD47阳性或CD19阳性白血病,优选地选自急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病和骨髓增生异常综合征,优选人急性髓性白血病。

[0159] 在其他实施方案中,用本文提供的给药方案或方法治疗的血液癌症是CD47阳性或

CD19阳性淋巴瘤或骨髓瘤,其选自霍奇金氏淋巴瘤、惰性和侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞)、多发性骨髓瘤(MM)、巨细胞骨髓瘤、重链骨髓瘤和轻链或本斯-琼斯骨髓瘤以及平滑肌肉瘤。

[0160] 本文提供的SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体可通过为蛋白质递送建立的任何途径,特别是静脉内、皮内和皮下注射或输注,或通过口服或经鼻施用而施用于受试者。

[0161] SIRPaFc融合蛋白或抗CD19抗体的药物组合物可包括静脉内、皮下、皮内和肌内注射的剂型。这些可注射制剂可通过已知方法制备。例如,可注射制剂可以例如通过将上述融合蛋白或抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中来制备。可以在本公开的背景下使用的包含对CD19特异性的抗体的示例性药物组合物在例如WO2008/022152或WO2018/002031中进行了公开,这些文献均以引用方式整体并入。

[0162] 出于所有目的,以引用方式将2022年6月10日提交的美国临时专利申请号63/351,117和2023年4月6日提交的美国临时专利申请号63/494,500的内容并入本文。

[0163] 提供用于实施本发明的具体方面的以下实施例仅用于说明目的,并且不旨在以任何方式限制本发明的范围。

[0164] 以上描述和以下实施例详细描述了本公开的某些具体实施方案并描述了发明人预期的最佳模式。然而,应当理解,无论上述内容在文本中出现的细节如何,本公开可以以多种方式实践,并且本公开应当根据所附权利要求及其任何等同物来解释。

[0165] 虽然已经参考各种应用、方法、试剂盒和组合物描述了所公开的教导,但是应当理解,在不脱离本文的教导和以下要求保护的公开内容的情况下,可以进行各种改变和修改。提供以下实施例以更好地说明所公开的教导,并且不旨在限制本文所提出的教导的范围。虽然已经根据这些示例性实施方案描述了本教导,但是本领域技术人员将容易理解,无需过多实验就可以对这些示例性实施方案进行多种变型和修改。所有这些变化和修改均在当前教导的范围内。

[0166] 实施例

[0167] 为了更好地理解本发明,给出以下实施例。这些实施例仅用于说明的目的,并且不应理解为以任何方式限制本发明的范围。

[0168] 实施例1:TTI-622与他法西他单抗和来那度胺治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的临床研究

[0169] 本研究的目的是评估TTI-622与他法西他单抗和来那度胺组合对不适合干细胞移植的复发性/难治性(R/R)弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的安全性和初步疗效。

[0170] 这是一项多中心、国际性、2个组成部分(1b期、随后2期)研究,TTI-622与他法西他单抗和来那度胺组合用于RR DLBCL参与者,这些参与者已完成至少1线全身治疗(至少1线包含抗CD20治疗),不适合进行自体干细胞移植(ASCT)或由于年龄(≥70岁)或合并症而无法或不愿意接受ASCT,因此不适合接受强化化疗。在研究的第2部分中,参与者可能未接受过超过2线既往治疗(诱导、移植和巩固将被视为一线治疗)。允许既往用CAR-T治疗。在第2部分中,研究中将允许不超过5名既往接受CAR-T的患者。

[0171] 第1部分将在约20名参与者中进行。将在研究的剂量优化部分(第2部分)之前使用的1b期组分的目的是评估TTI-622与标准剂量的他法西他单抗和来那度胺组合的安全性和耐受性、PK、PD。

[0172] 根据他法西他单抗和来那度胺的产品特性概要(SmPC),在1b期中将使用mTPI-2指导的递增/递减方法来确定TTI-622与他法西他单抗和来那度胺组合施用时的安全剂量。待研究的TTI-622剂量水平如下:

[0173] • 队列1(DL1):4mg/kg或300mg固定剂量TTI-622QW C1-3,然后C4+Q2W

[0174] • 队列2(DL2):10mg/kg或750mg固定剂量TTI-622QW C1-3,然后C4+Q2W

[0175] • 队列3(DL3):18mg/kg或1350mg固定剂量TTI-622QW C1-3,然后C4+Q2W

[0176] 治疗将以28天周期进行。来那度胺将施用至第12周期,而TTI-622和他法西他单抗将施用直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

[0177] 对于第1周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以4mg/kg、10mg/kg、18mg/kg的剂量或300mg、750mg或1350mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、4、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0178] 对于第2周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、750mg或1350mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0179] 对于第3周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、750mg或1350mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0180] 对于第4-12周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、750mg或1350mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0181] 对于第13周期和之后的周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以4mg/kg、10mg/kg或18mg/kg的剂量或300mg、750mg或1350mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。

[0182] 给药方案总结于下表2中:

[0183] 表2:

[0184]

| **研究干预** | | | |
|---|---|---|---|
| **干预名称** | TTI-622 | 他法西他单抗 | 来那度胺 |
| **组名称(接受特定治疗或未接受治疗的参与者组)** | 施用于所有参与者 | 施用于所有参与者 | 施用于所有参与者 |

[0185]

| | | | |
|---|---|---|---|
| **单位剂量强度** | 队列 1：4 mg/kg 或 300 mg<br>队列 2：10 mg/kg 或 750 mg<br>队列 3：18 mg/kg 或 1350 mg | 12 mg/kg | 25 mg |
| **施用途径** | IV 输注 | IV 输注 | PO |
| **施用日** | C1-3：第 1、8、15、22 天<br>C4+：第 1、15 天 | C1：第 1、4、8、15 和 22 天<br>C2-3：第 1、8、15 和 22 天<br>C4+：第 1 和 15 天 | 每个周期的第 1-21 天 |
| **施用持续时间** | 直至疾病进展 | 直至疾病进展 | 多至 12 个周期 |
| **采用** | 实验 | 当与 TTI-622 组合时的实验 | 当与 TTI-622 组合时的实验 |
| **IMP 或 NIMP/AxMP** | IMP | IMP | IMP |

[0186] 图1提供了研究的示意图。

[0187] 申办方可根据新出现的PK、PD、功效和安全性数据进一步增加剂量。由申办方人员组成的安全审查小组，包括至少一名具有医学资质的成员，连同入组特定队列的研究人员和参与者，将在每名参与者从组合治疗的首次给药开始随访至少28天后审查所有安全数据。如果患者在DLT观察期内接受了所有适用剂量(见上文)或在该时间内发生了符合DLT标准的不良事件(AE)，则将被视为可评估DLT。如果患者出现非DLT事件，需要按照剂量调整指南保持剂量，则可招募更多患者。如果DL3不耐受，则可以研究另外的队列(DL4)，其中将从C1开始Q2W施用18mg/kg TTI-622(或低于DL3但高于DL2的另一个剂量水平)。

[0188] 以组合疗法的每个剂量水平治疗至少3名DLT可评估参与者。在进入2期之前，至少9名DLT可评估参与者将接受TTI-622的估计MTD或最高测试剂量水平的治疗。

[0189] 对于2期，可以使用与上述1期中使用的相同或相似的给药方案。任选地，对于2期，与1期方案相比，可以修改TTI-622剂量，使得TTI-622以300mg、600mg、900mg、1200mg、1500mg、1800mg、2100mg或2400mg的固定剂量而不是基于体重(mg/kg)的剂量施用。任选地，当以固定剂量施用时，TTI-622可以以与1期中提供的基于体重的剂量相同的频率施用。

[0190] 参与者必须符合以下关键入组标准才有资格入组本研究：

[0191] 年龄和性别：至少18岁(或根据当地法规同意的最低年龄)的适当同意的男性或女性愿意并能够遵守所有研究访视和评估。

[0192] 疾病特征：组织学证实的进展可测量的复发性和/或难治性CD19+弥漫性大B细胞淋巴瘤(未另作说明)；富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、爱泼斯坦-巴尔病毒阳性DLBCL、3b级滤泡性淋巴瘤或具有DLBCL组分的复合淋巴瘤，随后DLBCL复发，从早期诊断的低级别淋巴瘤组织学转化为DLBCL(早期诊断的滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病)。在入组前必须观察转化为DLBCL后的进展。

[0193] 至少接受过1次全身治疗，研究人员认为不适合或不愿意接受高剂量化疗或随后

的自体干细胞移植。至少1线既往治疗必须包括含有抗CD20的治疗。在第2部分中,允许不超过2线既往全身治疗。

[0194] 将排除具有以下任何特征/状况的参与者:

[0195] 医疗状况:

[0196] 1.原发性难治性DLBCL(反应小于PR,或在完成一线治疗期间或之后6个月内出现进展)。

[0197] 2.双发或三发DLBCL和CNS淋巴瘤。(双发/三发:通过荧光原位杂交同时检测MYC与BCL2和/或BCL6易位。研究入组前无需进行MYC、BCL2、BCL6测试。)

[0198] 3.除DLBCL外的任何恶性肿瘤病史,但以下情况除外:已充分治疗的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌或鲍文病;先前的滤泡性淋巴瘤转化为DLBCL;或随机分组前≥3年患有任何恶性肿瘤,无论分期如何,未经治疗后均无后续复发或进展的证据,或随机分组前<3年患有原位、0-1期癌症,根据研究者的判断,复发或进展的可能性很小。

[0199] 4.之前接受过癌症治疗、2周内接受过放射治疗或2周内接受过大手术或存在NCI CTCAE v5.0未解决的>1级毒性(脱发除外)。

[0200] 5.既往接受过同种异体干细胞移植;入组前12周内接受过自体干细胞移植,有活动性GVHD(除1级皮肤受累外)或需要治疗的GVHD。

[0201] 6.严重心血管疾病,诸如症状性充血性心力衰竭(纽约心脏协会III或IV类)、症状性冠状动脉疾病、心肌梗死、经治疗后无法控制的/不稳定的心律失常、过去6个月内的不稳定型心绞痛或筛选时QTcF间隔延长>470毫秒。通过MUGA扫描或ECHO确定LVEF<40%。深静脉血栓形成或肺栓塞病史、威胁性血栓栓塞或已知的血栓形成倾向。参与者必须愿意接受针对血栓栓塞事件的预防性治疗。

[0202] 7.活动性乙型肝炎或丙型肝炎或已知HIV或COVID-19感染(有症状或无症状)或任何需要全身治疗的感染:

[0203] 既往/伴随治疗:

[0204] 1.既往接受过抗CD47或抗CD19(除CAR-T外)或免疫调节剂如沙利度胺或来那度胺治疗。

[0205] 2.除施用灭活疫苗外,禁止在随机分组前4周内和试验期间施用活疫苗。

[0206] 3.使用皮质类固醇,但以下情况除外:鼻内、吸入、滴眼液、局部类固醇或局部类固醇注射(例如,关节内注射);生理剂量<10mg/天泼尼松或等效剂量的全身皮质类固醇。

[0207] 1b期中的主要终点是DLT观察期内的DLT。DLT的分析基于DLT可评估集。将按1b期入组的参与者的剂量水平汇总并列出DLT观察期内DLT和构成DLT的AE的发生率。

[0208] 根据研究人员评估的卢加诺反应分类标准2014,2期的主要终点为OR。由于疾病的早期进展而没有进行基线后肿瘤评估的参与者、在达到CR或PR之前接受除研究干预之外的抗癌疗法的参与者、或在达到CR或PR之前由于任何原因死亡、有记录的PD或停止肿瘤评估的参与者将在ORR的评估中计为无反应者。ORR将与双侧95%CI一起使用Clopper-Pearson方法计算。

[0209] 2期及以后的示例性给药方案包括以下:

[0210] 方案:600mgTTI-622:

[0211] 治疗将以28天周期进行。来那度胺将施用至第12周期,而TTI-622和他法西他单抗

将施用直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

[0212] 对于第1周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以600mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、4、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0213] 对于第2周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以600mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0214] 对于第3周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以600mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0215] 对于第4-12周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以600mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0216] 对于第13周期和之后的周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以600mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。

[0217] 方案:1200mgTTI-622:

[0218] 治疗将以28天周期进行。来那度胺将施用至第12周期,而TTI-622和他法西他单抗将施用直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

[0219] 对于第1周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以1200mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、4、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0220] 对于第2周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以1200mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0221] 对于第3周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以1200mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0222] 对于第4-12周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以1200mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0223] 对于第13周期和之后的周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以1200mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。

[0224] 方案:1800mg TTI-622:

[0225] 治疗将以28天周期进行。来那度胺将施用至第12周期,而TTI-622和他法西他单抗将施用直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

[0226] 对于第1周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以1800mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、4、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0227] 对于第2周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以1800mg的固定剂量施

用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0228] 对于第3周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以1800mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0229] 对于第4-12周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以1800mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0230] 对于第13周期和之后的周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以1800mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。

[0231] 方案:2400mgTTI-622:

[0232] 治疗将以28天周期进行。来那度胺将施用至第12周期,而TTI-622和他法西他单抗将施用直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

[0233] 对于第1周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以2400mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、4、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0234] 对于第2周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以2400mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0235] 对于第3周期,TTI-622将在第1、8、15和22天通过IV输注以2400mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1、8、15和22天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0236] 对于第4-12周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以2400mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。来那度胺将在第1-21天以25mg口服施用。

[0237] 对于第13周期和之后的周期,TTI-622将在第1和15天通过IV输注以2400mg的固定剂量施用。他法西他单抗将在第1和15天通过IV输注以12mg/kg施用。

[0238] 任选地,可在上文刚刚描述的方案中使用其他剂量的TTI-622,诸如300mg、750mg、900mg、1350mg、1500mg、2100mg或本文其他地方提供的其他TTI-622固定剂量。

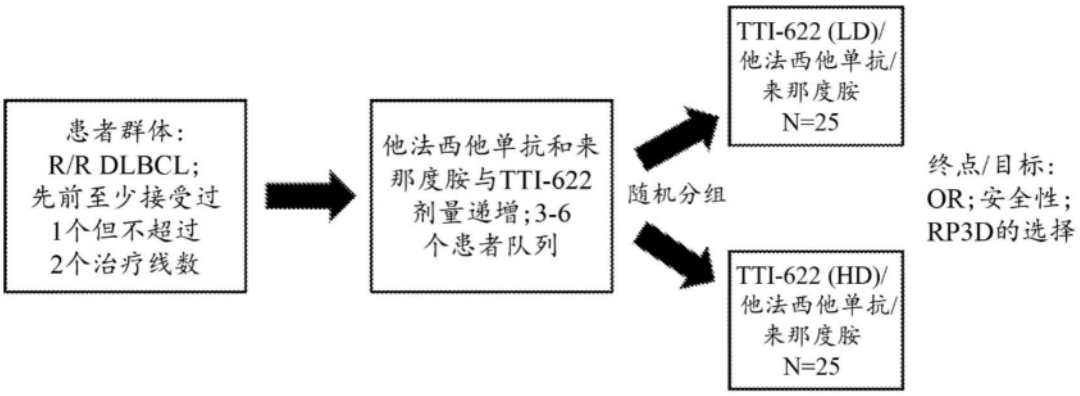

患者群体:
R/R DLBCL;
先前至少接受过
1个但不超过
2个治疗线数
他法西他单抗和来
那度胺与TTI-622
剂量递增;3-6
个患者队列
随机分组
TTI-622 (LD)/
他法西他单抗/
来那度胺
N=25
TTI-622 (HD)/
他法西他单抗/
来那度胺
N=25
终点/目标:
OR;安全性;
RP3D的选择

图1