



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020005079-2 A2



(22) Data do Depósito: 12/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020

(54) Título: TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO PARA CÂNCER

(51) Int. Cl.: C07K 16/28; A61K 39/395; A61K 47/68; A61K 31/00; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/09/2017 US 62/558,575.

(71) Depositante(es): GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED.

(72) Inventor(es): SANJAY KHANDEKAR; PATRICK MAYES; JOANNA OPALINSKA.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018056967 de 12/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/053611 de 21/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 13/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um método de tratamento de câncer, tal como mieloma múltiplo, envolvendo a combinação de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) e um inibidor de proteassoma (por exemplo, bortezomib). As combinações também podem incluir um composto anti-inflamatório (por exemplo, dexametasona).

“TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO PARA CÂNCER”

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

[001]A presente invenção contém uma Listagem de Sequência que foi submetida eletronicamente no formato ASCII e é por meio deste incorporada por referência em sua totalidade. A dita cópia de ASCII, criada em 10 de setembro de 2018, é nomeada PU66428_WO_SL.txt e é 10,132 bytes em tamanho.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002]A presente invenção refere-se a métodos de tratamento de câncer em um indivíduo. Em particular, a presente invenção refere-se a uma combinação de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e inibidor de proteassoma para o tratamento de câncer. Combinações podem incluir ainda um composto anti-inflamatório, tal como dexametasona.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

[003]Mieloma múltiplo (MM) é uma malignidade incurável e responsável por 1% de todos os cânceres e por 10% de todas as malignidades hematológicas. Uma variedade de fármacos e de tratamentos de combinação foi avaliada e considerada eficaz no tratamento de mieloma múltiplo (National Comprehensive Cancer Network, 2016; Moreau, San Miguel et al., 2017). No entanto, a maioria, se não todos, destes pacientes inevitavelmente tem recaída (Richardson, Barlogie et al., 2003; Richardson, Barlogie et al., 2006; Jagannath, Barlogie et al., 2008).

[004]Combinações de três e quatro fármacos estão surgindo para os pacientes com MM anteriormente tratados, mas estes regimes podem ser limitados por efeitos tóxicos (National Comprehensive Cancer Network, 2016). Agentes com novos mecanismos de ação que podem ser combinados com terapias existentes sem um aumento em séria toxicidade são necessários. Portanto, há uma necessidade urgente de desenvolver combinações de

tratamento com mecanismos de ação que não se sobrepõem e onde resistência cruzada com tratamentos anteriores poderia ser minimizada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005]A revelação refere-se a métodos de tratamento de câncer em um indivíduo, por exemplo, um ser humano. Em particular, a presente invenção refere-se a uma combinação de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, tal como um anticorpo e inibidor de proteassoma para o tratamento de câncer. Combinações podem incluir ainda um composto anti-inflamatório tal como dexametasona. Em uma modalidade, o câncer é selecionado de mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica, e linfoma não Hodgkin.

[006]É provido aqui um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e inibidor de proteassoma. Em uma modalidade, the combinação further compreende um composto anti-inflamatório.

[007]Também é provido aqui um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e proteassoma em que o anticorpo compreende uma CDRH1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; uma CDRH2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; uma CDRH3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; uma CDRL1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido

apresentada em SEQ ID NO:4; uma CDRL2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e uma CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

[008] Ainda é provido aqui um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma VH compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

[009] É provido aqui um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma, e um composto anti-inflamatório, em que o composto anti-inflamatório é dexametasona.

[010] Também é provido aqui um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o inibidor de proteassoma é bortezomib. Em outra modalidade, o inibidor de proteassoma é carfilzomib. Ainda em outra modalidade, o inibidor de

proteassoma é ixazomib. Ainda em outra modalidade, o inibidor de proteassoma é oprozomib.

[011]Ainda é provido aqui um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um imunoc conjugado compreendendo um anticorpo conjugado a uma citotoxina. Em uma modalidade, a citotoxina é MMAE ou MMAF.

[012]É provido aqui um método de tratamento de câncer, em que 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg, ou 3,4 mg/kg de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA são administrados no dia 1 de um ciclo de 21 dias.

[013]Ainda é provido aqui um método de tratamento de câncer, em que o inibidor de proteassoma é bortezomib e em que 1,3 mg/m² de bortezomib são administrados nos dias 1, 4, 8, e 11 de um ciclo de 21 dias.

[014]Também é provido um método de tratamento de câncer, em que o composto anti-inflamatório é dexametasona e em que 20 mg de dexametasona são administrados nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, e 12 de um ciclo de 21 dias.

[015]É provida aqui uma combinação para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e, opcionalmente, um composto anti-inflamatório.

[016]Também é provido o uso de uma combinação na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e, opcionalmente, um composto anti-inflamatório.

[017]É provido aqui um kit para o uso no tratamento de câncer compreendendo:

(i) uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA;

(ii) instruções para o uso no tratamento de câncer quando combinado com um inibidor de proteassoma e, opcionalmente, um composto anti-inflamatório.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[018] A revelação refere-se a métodos de tratamento de câncer em um indivíduo. Em particular, a presente invenção refere-se a uma combinação de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma para o tratamento de câncer. Combinações podem incluir ainda um composto anti-inflamatório tal como dexametasona. Sem estar ligado por teoria, acredita-se que a nova combinação(s) descrita aqui resulta em toxicidades reduzidas devido a mecanismos de ação que não se sobrepõem.

COMBINAÇÕES E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[019] O termo “combinação” descrito aqui se refere a pelo menos dois agentes terapêuticos. Como usado aqui, o termo “agente terapêutico” significa uma substância que produz um efeito desejado em um tecido, sistema, animal, mamífero, ser humano ou outro indivíduo. Em uma modalidade, a combinação é uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, adequadamente um anticorpo anti-BCMA e pelo menos um agente terapêutico adicional. Em uma modalidade, a combinação é uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma. Em outra modalidade, a combinação é uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma, e um composto anti-inflamatório. As combinações descritas aqui podem ser eficazes no tratamento de câncer.

[020] Em uma modalidade, a combinação pode conter um agente terapêutico adicional, tal como, por exemplo, um agente terapêutico adicional para o câncer. Na modalidade, o agente terapêutico adicional para o câncer é um fármaco de imida imunomodulador (IMiD) tal como talidomida, lenalidomida, pomalidomida, apremilast ou outros análogos de talidomida.

[021]A administração das combinações da invenção pode ser vantajosa sobre os agentes terapêuticos individuais pelo fato de que as combinações podem prover uma ou mais das seguintes propriedades melhoradas quando comparada à administração individual de um agente terapêutico único sozinho: i) um maior efeito anticâncer do que o agente único mais ativo, ii) atividade anticâncer sinérgica ou altamente sinérgica, iii) um protocolo de dosagem que provê atividade anticâncer intensificada com perfil reduzido de efeitos colaterais, iv) uma redução no perfil de efeitos tóxicos, v) um aumento na janela terapêutica, ou vi) um aumento na biodisponibilidade de um ou ambos os agentes terapêuticos.

[022]As combinações descritas aqui podem estar na forma de uma composição farmacêutica. Uma “composição farmacêutica” contém uma combinação descrita aqui e um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. O veículo(s), diluente(s) ou excipiente(s) devem ser aceitáveis no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação, capaz de formulação farmacêutica e não prejudicial para o destinatário dos mesmos.

[023]Em uma modalidade, cada agente terapêutico em uma combinação é individualmente formulado em sua própria composição farmacêutica e cada uma das composições farmacêuticas é administrada para tratar o câncer. Nesta modalidade, cada uma das composições farmacêuticas pode ter os mesmos ou diferentes veículos, diluentes ou excipientes. Por exemplo, em uma modalidade, uma primeira composição farmacêutica contém uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, uma segunda composição farmacêutica contém um inibidor de proteassoma e as primeira e segunda composições farmacêuticas são ambas administradas para tratar o câncer. Em outra modalidade, uma primeira composição farmacêutica contém uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, uma segunda composição farmacêutica contém um inibidor de proteassoma, uma terceira composição

farmacêutica contém um composto anti-inflamatório e as primeira, segunda e terceira composições farmacêuticas são, cada uma, administradas para tratar o câncer.

[024]Em uma modalidade, cada agente terapêutico em uma combinação é formulado e conjunto em uma composição farmacêutica única e administrado para tratar o câncer. Por exemplo, em uma modalidade, uma composição farmacêutica única contém tanto uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma e é administrada como uma composição farmacêutica única para tratar o câncer. Em outra modalidade, uma composição farmacêutica única contém uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório e é administrada como uma composição farmacêutica única para tratar o câncer.

[025]Deve-se entender que referências aqui aos inibidores de proteassoma e compostos anti-inflamatórios significam os inibidores de proteassoma e composto anti-inflamatório como a base livre ou como um sal, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido. Para uma revisão dos sais adequados, vide Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977).

[026]A invenção inclui, dentro de seu escopo, todas as formas estequiométricas e não estequiométricas possíveis dos sais do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório.

[027]Apreciar-se-á que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes nos quais eles são reagidos ou dos quais eles são precipitados ou cristalizados. Estes complexos são conhecidos como “solvatos”. Por exemplo, um complexo com água é conhecido como um “hidrato”. Os solventes com altos pontos de ebulição e/ou solventes com uma alta propensão a formar ligações de hidrogênio tais como água, etanol, isopropil álcool e N-metil pirrolidinona podem ser usados para formar solvatos.

Métodos para a identificação de solvatos incluem, entre outros, RMN e microanálise. Os solvates do inibidor de proteassoma e compostos anti-inflamatórios estão dentro do escopo da invenção. Como usado aqui, o termo solvato abrange solvates de ambos um inibidor de proteassoma de base livre e composto anti-inflamatório assim como qualquer sal dos mesmos.

[028] Certos inibidores de proteassoma e compostos anti-inflamatórios da invenção podem conter átomos quirais e, conseqüentemente, podem existir em uma ou mais formas estereoisoméricas. A presente invenção abrange todos os estereoisômeros do inibidor de proteassoma e compostos anti-inflamatórios da invenção, incluindo isômeros ópticos, seja como estereoisômeros individuais ou como misturas dos mesmos incluindo modificações e misturas racêmicas. Qualquer estereoisômero pode conter menos do que 10% em peso, por exemplo, menos do que 5% em peso ou menos do que 0,5% em peso, de qualquer outro estereoisômero. Por exemplo, qualquer isômero óptico pode conter menos do que 10% em peso, por exemplo, menos do que 5% em peso ou menos do que 0,5% em peso, deste antípoda.

[029] Certos inibidores de proteassoma e compostos anti-inflamatórios da invenção podem existir em formas tautoméricas. Entender-se-á que a presente invenção abrange todos os tautômeros dos inibidores de proteassoma e compostos anti-inflamatórios da invenção seja como tautômeros individuais ou como misturas dos mesmos.

[030] O inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório da invenção podem estar na forma cristalina ou amorfa. Além disso, algumas das formas cristalinas do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório da invenção podem existir como polimorfos, todos os quais são incluídos dentro do escopo da presente invenção. A forma ou formas polimórficas mais termodinamicamente estáveis do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório da invenção são de interesse particular.

[031]As formas polimórficas do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório da invenção podem ser caracterizadas e diferenciadas usando várias técnicas analíticas convencionais, incluindo, entre outros, difração de raios X de pó (XRPD), espectroscopia de infravermelho (IV), espectroscopia de Raman, calorimetria de varredura diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA) e ressonância magnética nuclear de estado sólido (ssRMN).

[032]A presente invenção também inclui todas as variações isotópicas adequadas do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Uma variação isotópica dos inibidores de proteassoma e compostos anti-inflamatórios ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos é definida como uma na qual pelo menos um átomo é substituído por um átomo tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica diferente da massa atômica usualmente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em inibidores de proteassoma e compostos anti-inflamatórios da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, flúor e cloro tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Certas variações isotópicas do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório ou um sal ou solvato dos mesmos, por exemplo, aqueles nos quais um isótopo radioativo tal como ^3H ou ^{14}C é incorporado, são úteis em estudos de distribuição de fármacos e/ou tecidos de substrato. Isótopos tritiados, isto é, ^3H e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos para sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos tais como deutério, isto é, ^2H , pode render certas vantagens terapêuticas resultando de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou necessidade de dosagem reduzida e, conseqüentemente, podem ser preferidas em algumas circunstâncias. As variações isotópicas dos inibidores de proteassoma ou de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos podem ser geralmente preparadas por procedimentos convencionais.

[033]Será apreciado a partir do mencionado anteriormente que estão incluídos dentro do escopo da invenção solvates, hidratos, isômeros e formas polimórficas do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório e sais e solvato dos mesmos.

[034]Será apreciado por aqueles versados na técnica que certos derivados do inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório, embora não possuindo necessariamente atividade farmacológica como tal, podem ser administrados e, depois disso, metabolizados no corpo para formar inibidores de proteassoma e compostos anti-inflamatórios que são farmacologicamente ativos. Tais derivados são referidos aqui como “pró-fármacos”. Consequentemente, o inibidor de proteassoma e composto anti-inflamatório descritos aqui podem existir na forma de um pró-fármaco. Exemplos de derivados adequados são descritos em *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 e in *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306 – 316 e em “Design of Prodrugs” por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1.

PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO A ANTÍGENO ANTI-BCMA

[035]As proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA nas combinações descritas aqui são úteis no tratamento ou prevenção de cânceres. Quaisquer das proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA reveladas aqui podem ser usadas em combinação com um inibidor de proteassoma ou em combinação com um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório para o tratamento de câncer. As proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA descritas aqui podem se ligar a BCMA humano tendo, incluindo, por exemplo, BCMA humano contendo a sequência de aminoácido de Número de Acesso GenBank Q02223.2 ou genes que codificam BCMA humano tendo pelo menos 90 por cento de homologia ou pelo menos 90 por cento de identidade com ele.

[036]O termo “proteína de ligação a antígeno” como usado aqui se refere a anticorpos, fragmentos de anticorpo e outros construtos de proteína que são capazes de ligação a BCMA humano. As proteínas de ligação a

antígeno da presente invenção podem compreender regiões variáveis de cadeia pesada e regiões variáveis de cadeia leve da invenção que podem ser formatadas na estrutura de um anticorpo natural ou fragmento funcional ou equivalente dos mesmos. Uma proteína de ligação a antígeno da invenção pode, portanto, compreender as regiões VH da invenção formatadas em um anticorpo de comprimento total, um fragmento (Fab')₂, um fragmento Fab ou equivalente dos mesmos (tal como scFV, bi- tri- ou tetracorpos, Tandabs etc.), wquando pareados com uma cadeia leve apropriada. O anticorpo pode ser uma IgG1, IgG2, IgG3, ou IgG4; ou IgM; IgA, IgE ou IgD ou uma variante modificada dos mesmos. O domínio constante da cadeia pesada do anticorpo pode ser selecionado, consequentemente. O domínio constante da cadeia leve pode ser um domínio constante capa ou lambda. Além disso, a proteína de ligação a antígeno pode compreender modificações de todas as classes, por exemplo, dímeros de IgG, mutantes Fc que não se ligam mais um receptores de Fc ou medeiam a ligação de C1q. A proteína de ligação a antígeno também pode ser um anticorpo quimérico do tipo descrito em WO86/01533 que compreende uma refião de ligação a antígeno e uma região de não imunoglobulina.

[037]Em outro aspecto, a proteína de ligação a antígeno é selecionada do grupo consistindo em um dAb, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, diacorpo, triacorpo, tetracorpo, minianticorpo e um minicorpo. Em um aspecto da presente invenção, a proteína de ligação a antígeno é um anticorpo humanizado ou quimérico, em um aspecto adicional, o anticorpo é humanizado. Em um aspecto, o anticorpo é um anticorpo monoclonal.

[038]Os receptores de antígeno quiméricos (CARs) foram desenvolvidos como receptores de célula T artificiais para gerar novas especificidades em células T sem a necessidade de se ligar a complexos de MHC-peptídeo antigênico. Estes receptores sintéticos contêm um domínio de ligação alvo que é associado com um ou mais domínios de sinalização por meio de um ligante flexível em uma molécula de fusão única. O domínio de

ligação alvo é usado para direcionar a célula T a alvos específicos na superfície de células patológicas e os domínios de sinalização contêm maquinaria molecular para ativação e proliferação de células T. O ligante flexível que passa através da membrana de célula T (isto é, formação de um domínio transmembrana) permite a exibição de membrana celular do domínio de ligação alvo do CAR. CARs têm células T que foram direcionadas com sucesso contra antígenos expressos na superfície das células tumorais de várias malignidades incluindo linfomas e tumores sólidos (Jena et al. (2010) Blood, 116(7):1035-44).

[039]O desenvolvimento de CARs compreendeu três gerações até agora. Os CARs de primeira geração compreenderam domínios de ligação alvo fixados a um domínio de sinalização derivado da região citoplasmática das cadeias CD3 zeta ou gama de receptores Fc. Os CARs de primeira geração mostraram redirecionar com sucesso as células T para o alvo selecionado, no entanto, eles falharam em prover expansão prolongada e atividade antitumor *in vivo*. Os CARs de segunda e terceira geração focaram na intensificação da sobrevivência de células T modificadas e aumento da proliferação incluindo moléculas coestimulatórias, tais como CD28, OX-40 (CD134) e 4-1BB (CD137).

[040]Os CARs contendo células T poderiam ser usados para eliminar células patológicas em uma configuração da doença. Um objetivo clínico seria transformar as células do paciente com DNA recombinante contendo um construto de expressão para o CAR por meio de um vetor (por exemplo, um vetor lentiviral) após aferese e isolamento da célula T. Após a expansão das células T, elas são reintroduzidas no paciente com o objetivo de direcionar e matar as células alvo patológicas.

[041]Em um aspecto da invenção, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um receptor de antígeno quimérico. Em um aspecto adicional, o CAR compreende um domínio de ligação, um domínio transmembrana e um domínio efetor intracelular.

[042]Em um aspecto, o domínio transmembrana pode ser derivado de uma fonte natural ou sintética. Em um aspecto, o domínio transmembrana pode ser derivado de qualquer proteína ligada à membrana ou transmembrana. Alternativamente, o domínio transmembrana pode ser sintético e pode compreender resíduos predominantemente hidrofóbicos tais como leucina e valina. Por exemplo, o domínio transmembrana pode ser o domínio transmembrana de proteínas CD, tais como CD4, CD8, CD3 ou CD28, uma subunidade do receptor de célula T, tal como α , β , γ ou δ , uma subunidade do receptor de IL-2 (cadeia α), uma subunidade do receptor de fator de crescimento do nervo de baixa afinidade (LNGFR ou p75) (cadeia β ou cadeia γ) ou uma cadeia de subunidades de receptores Fc.

[043]Em um aspecto, o domínio transmembrana compreende o domínio transmembrana de CD4, CD8 ou CD28. Em um aspecto adicional, o domínio transmembrana compreende o domínio transmembrana de CD4 ou CD8 (por exemplo, a cadeia alfa CD8, como descrita em Sequência de Referência NCBI: NP_001139345.1, incorporada aqui por referência). Ainda em um aspecto adicional, o domínio transmembrana compreende o domínio transmembrana de CD4.

[044]O domínio efetor intracelular ou “domínio de sinalização” é responsável pela sinalização intracelular após a ligação do domínio de ligação alvo ao alvo. O domínio efetor intracelular é responsável pela ativação de pelo menos uma das funções efetoras normais da célula imune na qual o CAR é expresso. Por exemplo, a função efetora de uma célula T pode ser uma atividade citolítica ou atividade auxiliar incluindo a secreção de citocinas. Os exemplos preferidos do domínio efetor para o uso em uma estrutura do CAR podem ser as sequências citoplasmáticas do receptor natural de célula T e co-receptores que agem em conjunto para iniciar a transdução do sinal após a ligação ao antígeno, assim como qualquer derivado ou variante destas

sequências e qualquer sequência sintética que tenha a mesma capacidade funcional.

[045]Os efetores de domínio podem ser separados em duas classes: aquelas que iniciam a ativação primária dependente de antígeno, e aquelas que agem de uma maneira independente de antígeno para prover um sinal secundário ou coestimulatório. Os efetores do domínio de ativação primária podem compreender os motivos de sinalização que são conhecidos como motivos de ativação do imunorreceptor baseado em tirosina (ITAMs). ITAMs são motivos de sinalização bem definidos, comumente encontrados na cauda intracitoplasmática de uma variedade de receptores e servem como sítios de ligação para tirosina cinases classe syk/zap70. Exemplos de ITAMs usados na invenção podem incluir, como exemplos não limitantes, aqueles derivados de CD3zeta, FcRgama, FcRbeta, FcRepsilon, CD3gama, CD3delta, CD3epsilon, CD5, CD22, CD79a, CD79b e CD66d. Em um aspecto, o domínio efector intracelular compreende um domínio de sinalização CD3zeta (também conhecido como CD247). Os TCRs naturais contêm uma molécula sinalizadora CD3zeta, portanto, o uso deste domínio efector é mais próximo ao construto de TCR que ocorre na natureza.

[046]Em um aspecto da invenção, o domínio de sinalização intracelular é um domínio efector CD3 zeta. Os domínios efetores também podem prover um sinal secundário ou coestimulatório. As células T compreendem adicionalmente moléculas coestimulatórias que se ligam aos ligantes coestimulatórios cognatos em células que apresentam antígeno a fim de intensificar a resposta da célula T, por exemplo, pelo aumento da proliferação, ativação, diferenciação e os similares. Portanto, em um aspecto, o domínio efector intracelular compreende adicionalmente um domínio coestimulatório. Em um aspecto adicional, o domínio coestimulatório compreende o domínio intracelular de uma molécula coestimulatória, selecionada de CD28, CD27, 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), ICOS (CD278), CD30, CD40, PD-1 (CD279), CD2, CD7, NKG2C (CD94), B7-

H3 (CD276) ou qualquer combinação dos mesmos. Ainda em um aspecto adicional, o domínio coestimulatório compreende o domínio intracelular de uma molécula coestimulatória, selecionada de CD28, CD27, 4-1BB, OX40, ICOS ou qualquer combinação dos mesmos.

[047]As proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA exemplares e métodos de fabricação das mesmas são revelados na publicação internacional Nº WO2012/163805 que é incorporada por referência aqui em sua totalidade. As proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA exemplares adicionais incluem aquelas descritas em WO2016/014789, WO2016/090320, WO2016/090327, WO2016/020332, WO2016/079177, WO2014/122143, WO2014/122144, WO2017/021450, WO2016/014565, WO2014/068079, WO2015/166649, WO2015/158671, WO2015/052536, WO2014/140248, WO2013/072415, WO2013/072406, WO2014/089335, US2017/165373, WO2013/154760 e WO2017/051068, cada uma das quais é incorporada por referência aqui em sua totalidade.

[048]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA intensificou a função efetora da citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC). O termo "função efetora" como usado aqui se refere a um ou mais de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC), respostas mediadas por citotoxicidade dependente de complemento (CDC), fagocitose mediada por Fc e reciclagem do anticorpo por meio do receptor FcRn. Para anticorpos IgG, as funcionalidades efetoras incluindo ADCC e ADCP são mediadas pela interação da região constante da cadeia pesada com uma família de receptores Fcgama presentes na superfície de células imunes. Em seres humanos, estes incluem FcgamaRI (CD64), FcgamaRII (CD32) e FcgamaRIII (CD16). A interação entre a proteína de ligação a antígeno ligada a antígeno e a formação do complexo Fc/Fcgama induz uma faxa de efeitos incluindo citotoxicidade, ativação de células imunes, fagocitose e liberação de citocinas inflamatórias.

[049]Em outra modalidade, as proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA descritas aqui inibem a ligação de BAFF e/ou APRIL ao receptor de BCMA. Em outra modalidade, as proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA descritas aqui são capazes de ligação a Fcγ3a ou são capazes de função efetora medida por Fcγ3a.

[050]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia pesada CDR1 ("CDRH1") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1. Em uma modalidade, a região variável de cadeia pesada CDR1 ("CDRH1") compreende uma sequência de aminoácido com uma variação de aminoácido (variante) em relação à sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1.

[051]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia pesada CDR2 ("CDRH2") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2. Em uma modalidade, a região variável de cadeia pesada CDR2 ("CDRH2") compreende uma sequência de aminoácido com uma variação de aminoácido (variante) em relação à sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2.

[052]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia pesada CDR3 ("CDRH3") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3. Em uma modalidade, a região variável de cadeia pesada CDR3

("CDRH3") compreende uma sequência de aminoácido com uma variação de aminoácido (variante) em relação à sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3.

[053]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia leve CDR1 ("CDRL1") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4. Em uma modalidade, a região variável de cadeia leve CDL1 ("CDR1") compreende uma sequência de aminoácido com uma variação de aminoácido (variante) em relação à sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4.

[054]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia leve CDR2 ("CDRL2") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5. Em uma modalidade, a região variável de cadeia leve CDL2 ("CDR2") compreende uma sequência de aminoácido com uma variação de aminoácido (variante) em relação à sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5.

[055]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia leve CDR3 ("CDRL3") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6. Em uma modalidade, a região variável de cadeia leve CDL3 ("CDR3") compreende uma sequência de aminoácido com uma variação de aminoácido

(variante) em relação à sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

[056]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma CDRH1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; CDRH2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; CDRH3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; CDRL1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4; CDRL2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e/ou CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

[057]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia pesada ("VH") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7.

[058]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia leve ("VL")

compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

[059]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma VH compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

[060]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região de cadeia pesada ("HC") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:9.

[061]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma região de cadeia leve ("LC") compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:10.

[062]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo compreendendo uma HC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:9; e uma LC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:10.

[063]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um imunoc conjugado compreendendo uma proteína de ligação a antígeno de acordo com a invenção como descrito aqui incluindo, entre outros, um anticorpo conjugado a um ou mais agentes citotóxicos, tais como um agente quimioterapêutico, um fármaco, um agente inibidor do crescimento, uma toxina (por exemplo, uma toxina de proteína, uma toxina enzimaticamente ativa de origem bacteriana, fúngica, vegetal ou animal ou fragmentos dos mesmos), ou um isótopo radioativo (isto é, um radioconjugado). Em uma modalidade adicional, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é conjugada a uma toxina tal como uma auristatina, por exemplo, monometil auristatina E (MMAE) ou monometil auristatina F (MMAF).

[064]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um imunoc conjugado tendo a seguinte estrutura geral:



em que

ABP é uma proteína de ligação a antígeno

Ligante é ausente ou qualquer ligante clivável ou não clivável

Ctx é qualquer agente citotóxico descrito aqui

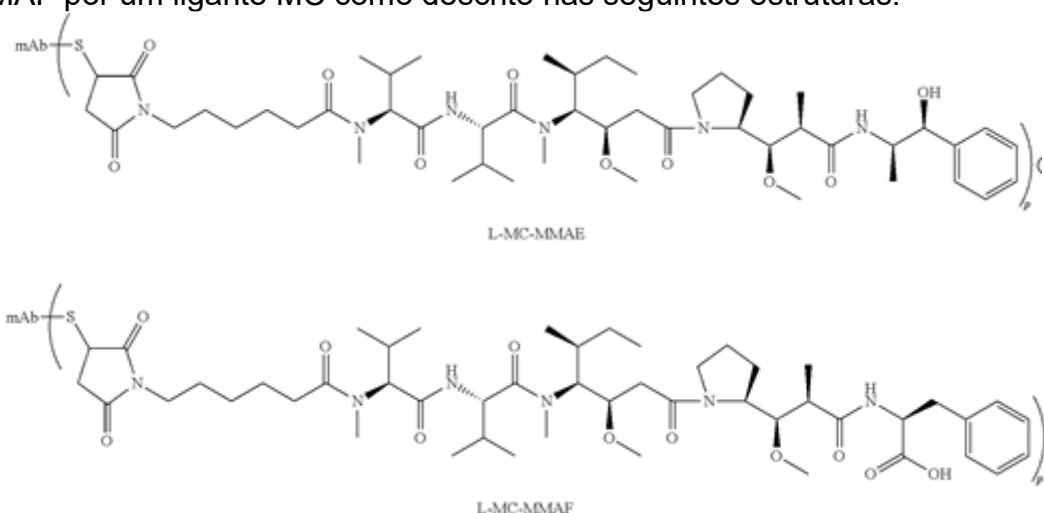
n é 0, 1, 2, ou 3 e

m é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

[065]Ligantes exemplares incluem 6-maleimidocaproil (MC), maleimidopropanoil (MP), valina-citrulina (val-cit), alanina-fenilalanina (ala-phe), p-aminobenziloxicarbonil (PAB), N-Succinimidil 4-(2-piridiltio)pentanoato (SPP), N-succinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclo-hexano-1 carboxilato (SMCC) e N-Succinimidil (4-iodo-acetil) aminobenzoato (SIAB).

[066]Em uma modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um imunoc conjugado contendo um anticorpo monoclonal ligado a MMAE ou MMAF. Em outra modalidade, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é

um imunoc conjugado contendo um anticorpo monoclonal ligado a MMAE ou MMAF por um ligante MC como descrito nas seguintes estruturas:



[067]A dose terapeuticamente eficaz apropriada da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA será determinada prontamente por aqueles versados na técnica. Como usado aqui, o termo "dose eficaz" significa aquela dose de um fármaco ou agente farmacêutico que provocará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo procurado, por exemplo, por um pesquisador ou clínico. Além disso, o termo "dose terapeuticamente eficaz" significa qualquer dose que, quando comparada a um indivíduo correspondente que não recebeu tal dose, resulta em tratamento melhorado, cura, prevenção ou melhoria de uma doença, distúrbio ou efeito colateral ou uma diminuição na taxa de avanço de uma doença ou distúrbio. O termo também inclui, dentro deste escopo, doses eficazes para intensificar a função fisiológica normal.

[068]As doses adequadas das proteínas de ligação a antígeno anti-BCMA descritas aqui podem ser calculadas para pacientes de acordo com seu peso, por exemplo, doses adequadas podem estar na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/kg, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 20 mg/kg, por exemplo, cerca de 10 a cerca de 20 mg/kg ou, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 15 mg/kg, por exemplo, cerca de 10 a cerca de 15 mg/kg.

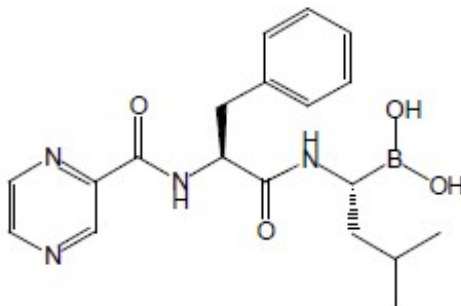
[069]Em uma modalidade, a dose terapeuticamente eficaz da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA está na faixa de cerca de 0,03 mg/kg a cerca de 4,6 mg/kg. Ainda em outra modalidade, a dose terapeuticamente eficaz da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é 0,03 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,12 mg/kg, 0,24 mg/kg, 0,48 mg/kg, 0,96 mg/kg, 1,92 mg/kg, 3,4 mg/kg ou 4,6 mg/kg. Ainda em outra modalidade, a dose terapeuticamente eficaz da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg.

INIBIDORES DE PROTEASSOMA

[070]O termo “inibidor de proteassoma” como usado aqui se refere a uma classe de fármacos que bloqueiam a ação de proteassomas, complexos de enzimas encontrados em células que normalmente regulam a remoção de proteína defeituosas. Sem estar ligado por teoria, acredita-se que a inibição de proteassoma pode prevenir a degradação de fatores pró-apoptóticos tais como a proteína p53, permitindo a ativação de morte celular programada em células neoplásicas dependentes da supressão de caminhos pró-apoptóticos, causando o acúmulo e morte de proteínas defeituosas. Os inibidores de proteassoma são úteis no tratamento de cânceres visto que se acredita que as células cancerígenas sejam mais sensíveis do que as células normais a este efeito inibidor de proteassoma.

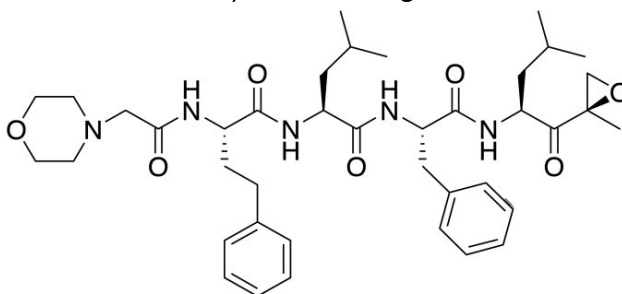
[071]Vários inibidores de proteassoma são conhecidos por aqueles versados na técnica, incluindo, por exemplo, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib e análogos dos mesmos. O termo “análogo” como usado aqui é um composto tendo uma estrutura similar àquela do outro, mas diferindo dela em relação a certo componente, por exemplo, o análogo pode diferir em um ou mais átomos, grupos funcionais ou subestruturas, que são substituídas com outros átomos, grupos ou subestruturas. Tais diferenças em estrutura podem ser imageados, pelo menos teoricamente, a partir do outro composto, por alguém versado na técnica.

[072]Em uma modalidade, o inibidor de proteassoma inclui bortezomib ou análogos dos mesmos. Bortezomib é registrado sob o nome comercial Velcade® (Millennium Pharmaceuticals) e tem a seguinte estrutura química:



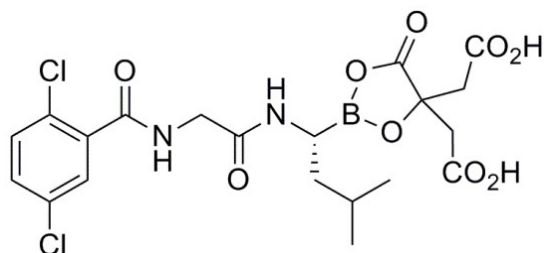
[073]Bortezomib e análogos dos mesmos e métodos de fabricação dos mesmos, são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, aqueles descritos nas patentes norte-americanas nº 5.780.454; 6.713.446; e 6.958.319, cujas revelações são incorporadas aqui em suas totalidades.

[074]Em uma modalidade, o inibidor de proteassoma inclui carfilzomib ou análogos dos mesmos. Carfilzomib é registrado sob o nome comercial Kyprolis® (Onyx Pharmaceuticals) e tem a seguinte estrutura química:



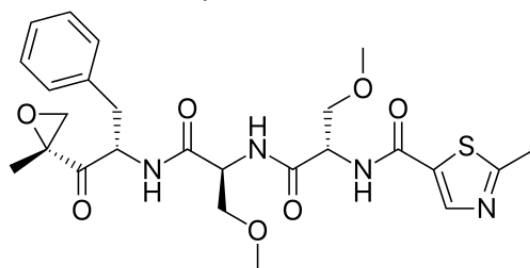
[075]Carfilzomib e análogos dos mesmos e métodos de fabricação dos mesmos são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, aqueles descritos nas patentes norte-americanas nº 7.232.818; 7.417.042; 7.737.112; 8.207.125; 8.207.126; 8.207.297; e 9.493.582, cujas revelações são incorporadas aqui em suas totalidades.

[076]Em uma modalidade, o inibidor de proteassoma inclui ixazomib ou análogos dos mesmos. Ixazomib é registrado sob o nome comercial Ninlaro® (Millennium Pharmaceuticals) e tem a seguinte estrutura química:



[077]Ixazomib e análogos dos mesmos e métodos de fabricação dos mesmos são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, aqueles descritos nas patentes norte-americanas nº 7.442.830; 7.687.662; 8.003.819; 8.530.694; 8.546.608; e 8.859.504, cujas revelações são incorporadas aqui em suas totalidades.

[078]Em uma modalidade, o inibidor de proteassoma inclui oprozomib ou análogos dos mesmos. Oprozomib (Onyx Pharmaceuticals - ONX 0912 e PR-047) tem a seguinte estrutura química:



[079]Oprozomib e análogos dos mesmos e métodos de fabricação dos mesmos são conhecidos por aqueles versados na técnica, for exemplo, aqueles descritos em WO2007/056464; WO2011/060179; WO2010/108172; e WO2014/066681, cujas revelações são incorporadas aqui em suas totalidades.

[080]A dose terapeuticamente eficaz apropriada do inibidor de proteassoma será determinada prontamente por aqueles versados na técnica. As doses adequadas do inibidor de proteassoma descrito aqui podem ser calculadas para pacientes de acordo com seu peso. A dose terapeuticamente eficaz será geralmente entre cerca de 1 e 2000 mg, 5 e 2000 mg, 10 e 2000 mg e adequadamente entre cerca de 30 e 1500 mg. Outras faixas podem ser usadas, incluindo, por exemplo, 50-500 mg, 50-300 mg, 50-100 mg, 100-200 mg, 5-100 mg, 5-50 mg. A dose terapeuticamente eficaz como empregada para

tratamento humano agudo ou crônico variará de 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal, adequadamente 0,1-5 mg/kg de peso corporal, adequadamente 0,1-10 mg/kg de peso corporal, adequadamente 2-100 mg/kg de peso corporal, ou adequadamente 5-60 mg/kg de peso corporal, que pode ser administrado, por exemplo, em uma a quatro doses diárias, dependendo da via de administração e da condição do indivíduo.

[081]Em uma modalidade, o inibidor de proteassoma é bortezomib e a dose terapeuticamente eficaz está na faixa de cerca de 0,5 mg/m² a cerca de 5 mg/m². Em outra modalidade, o inibidor de proteassoma é bortezomib e a dose terapeuticamente eficaz está na faixa de cerca de 0,75 mg/m² a cerca de 2,5 mg/m². Em outra modalidade, o inibidor de proteassoma é bortezomib e a dose terapeuticamente eficaz é 1,3 mg/m².

[082]Em uma modalidade, o inibidor de proteassoma é carfilzomib e a dose terapeuticamente eficaz está na faixa de cerca de 5 mg/m² a cerca de 100 mg/m². Ainda na modalidade, o inibidor de proteassoma é carfilzomib e a dose terapeuticamente eficaz está na faixa de cerca de 10 mg/m² a cerca de 60 mg/m². Ainda na modalidade, o inibidor de proteassoma é carfilzomib e a dose terapeuticamente eficaz é 15 mg/m², 20 mg/m², 27 mg/m², 36 mg/m², 45 mg/m², ou 56 mg/m².

[083]Em uma modalidade, o inibidor de proteassoma é ixazomib e a dose terapeuticamente eficaz está na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 10 mg. Em outra modalidade, o inibidor de proteassoma é ixazomib e a dose terapeuticamente eficaz está na faixa de cerca de 1 mg a cerca de 5 mg. Ainda na modalidade, o inibidor de proteassoma é ixazomib e a dose terapeuticamente eficaz é 2,3 mg, 3 mg, ou 4 mg.

COMPOSTO ANTI-INFLAMATÓRIO

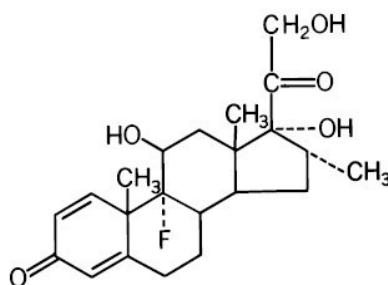
[084]Compostos anti-inflamatórios, tais como dexametasona, são compostos que reduzem a inflamação ou inchaço em várias partes do corpo. Compostos anti-inflamatórios foram usados para diminuir o inchaço (edema),

associado a tumores da espinha dorsal e cérebro e tratar a inflamação ocular, assim como tratamento para uma variedade de cânceres, tais como leucemia, linfoma e mieloma múltiplo. Vários compostos anti-inflamatórios e métodos de fabricação são conhecidos por aqueles versados na técnica.

[085] Compostos anti-inflamatórios podem incluir ambos os compostos esteroidais e não esteroidais (NSAIDs).

[086] Em uma modalidade, o composto anti-inflamatório é um esteroide. Exemplos de esteroides incluem, entre outros, cortisona, cortisol, corticosterona, hidrocortisona, hidrocortisol, prednisona, prednisolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, mometasona, mometasona furoato, budesonida, triamcinolona acetonida e fluticasona. Em uma modalidade, o composto anti-inflamatório é um corticosteroide adrenal selecionado de dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisona e metilprednisolona.

[087] Em outra modalidade, o composto anti-inflamatório é dexametasona. Dexametasona tem a seguinte estrutura química e é registrada sob o nome comercial Decadron® (Merck & Co., Inc.):



[088] Em outra modalidade, o composto anti-inflamatório é um NSAID. Exemplos de NSAIDs que podem ser usados na invenção incluem, entre outros, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, esculetina, fenidona, quercetina, cetoprofeno, ácido nordi-hidroguaiarético (NDGA), sulindac, sulindac sulfona, sulindacsulfeto, indometacina, NS-398 (um inibidor de ciclo-oxigenase-2), inibidores de ciclo-oxigenase-1, metilheptil imidazol, furegrelato sódico, SKF525AHCL, inibidores de tromboxano, toradol, ecasa, salsalato, diflunisal,

ácido mefenâmico, naproxeno, naproxeno sódico, floctafenina, meclofenamato, fenilbutazona, oxifenbutazona, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, ácido flufenâmico, flurbiprofeno, piroprofeno, tolmetina, apazona, fenbufeno, nabumetona, oxaprozina, piroxicam, salicilato e tenoxicam. Os NSAIDs preferidos são sulindac, sulindac sulfona, sulindacsulfeto, indometacina, NS-398, metilheptil imidazol, furegrelato sódico e SKF525AHCL. NSAIDs especialmente preferidos são indometacina e sulindac.

[089]A dose terapeuticamente eficaz apropriada do composto anti-inflamatório pode ser determinada prontamente por aqueles versados na técnica. As doses adequadas de um composto anti-inflamatório descrito aqui podem ser calculadas para pacientes de acordo com seu peso. A dose terapeuticamente eficaz será geralmente entre cerca de 1 e 2000 mg, 5 e 2000 mg, 10 e 2000 mg e adequadamente entre cerca de 30 e 1500 mg. Outras faixas podem ser usadas, incluindo, por exemplo, 50-500 mg, 50-300 mg, 50-100 mg, 100-200 mg, 5-100 mg, 5-50 mg. A dose diária quando empregada para o tratamento humano agudo ou crônico variará de 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal, adequadamente 0,1-5 mg/kg de peso corporal, adequadamente 0,1-10 mg/kg de peso corporal, adequadamente 2-100 mg/kg de peso corporal, ou adequadamente 5-60 mg/kg de peso corporal, que pode ser administrada em uma a quatro doses diárias, por exemplo, dependendo da via de administração e da condição do indivíduo.

[090]Em uma modalidade, o composto anti-inflamatório dexametasona e a dose terapeuticamente eficaz é cerca de 5 mg a cerca de 100 mg. Em outra modalidade, o composto anti-inflamatório é dexametasona e a dose terapeuticamente eficaz é 20 mg ou 40 mg.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

[091]São descritos aqui métodos para o tratamento de câncer em um indivíduo com as combinações descritas aqui. Como usado aqui, os termos "câncer" e "tumor" são usados intercambiavelmente e, tanto na forma singular

ou plural, se referem às células que sofreram uma transformação maligna que as torna patológicas para o organismo hospedeiro. As células cancerígenas primárias podem ser prontamente distinguidas de células não cancerígenas por técnicas bem estabelecidas, particularmente exame histológico. A definição de uma célula cancerígena, como usado aqui, inclui não somente uma célula cancerígena primária, mas qualquer derivado celular de um ancestral de células cancerígenas. Isto inclui células cancerígenas em metástase e culturas *in vitro* e linhagens celulares derivadas de células cancerígenas. Quando se refere a um tipo de câncer que normalmente se manifesta como um tumor sólido, um tumor "cl clinicamente detectável" é um que é detectável com base na massa tumoral; por exemplo, por procedimentos tais como varredura de tomografia computadorizada (CT), formação de imagem por ressonância magnética (MRI), raios X, ultra-som ou palpação em exame físico e/ou que é detectável devido à expressão de um ou mais antígenos específicos de câncer em uma amostra obtível de um paciente. Tumores podem ser um câncer hematopoietico (ou hematológico ou hematológico ou relacionado a sangue), por exemplo, cânceres derivados de células sanguíneas ou células imunes, que podem ser referidas como "tumores líquidos". Os exemplos específicos de condições clínicas baseadas em tumores hematológicos incluem leucemias tais como leucemia mielocítica crônica, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica aguda; malignidades das células plasmáticas tais como mieloma múltiplo, MGUS e macroglobulinemia de Waldenstrom; linfomas tais como linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin; e os similares.

[092]O câncer pode ser qualquer um no qual um número anormal de células blásticas ou proliferação de células indesejadas está presente ou que é diagnosticado como um câncer hematológico, incluindo ambas malignidades linfóides e mieloides. As malignidades mieloides incluem, entre outros, leucemia mileoide aguda (ou mielocítica ou mieloide ou mieloblástica) (não

diferenciada ou diferenciada), leucemia promieloide aguda (ou promielocítica ou promieloide ou promieloblástica), leucemia mielomonocítica aguda (ou mielomonoblástica), leucemia monocítica aguda (ou monoblástica), eritroleucemia e megacariocítica (ou megacarioblástica). Estas leucemias podem ser referidas em conjunto como leucemia mieloide aguda (ou mielocítica ou mieloide) (AML). As malignidades mieloides também incluem distúrbios mieloproliferativos (MPD) que incluem, entre outros, leucemia mieloide crônica (ou mieloid) (CML), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), trombocitemia essencial (ou trombocitose) e policitemia vera (PCV). As malignidades mieloides também incluem mielodisplasia (ou síndrome mielodisplásica ou MDS), que pode ser referida como anemia refratária (RA), anemia refratária com blastos em excesso (RAEB) e anemia refratária com blastos em excesso na transformação (RAEBT); assim como mielofibrose (MFS) com ou sem metaplasia mieloide agnogênica.

[093]Os cânceres hematopoiéticos também incluem malignidades linfoides, que podem afetar os linfonodos, baço, medula óssea, sangue periférico e/ou sítios extranodais. Os cânceres linfoides incluem malignidades de células B, que incluem, entre outros, linfomas não Hodgkins de células B (B-NHLs). B-NHLs podem ser indolentes (ou de baixo grau), de grau intermediário (ou agressivo) ou de alto grau (muito agressivo). Os linfomas de células B indolentes incluem linfoma follicular (FL); linfoma linfocítico pequeno (SLL); linfoma de zona marginal (MZL) incluindo MZL nodal, MZL extranodal, MZL esplênico e MZL esplênico com linfócitos vilosos; linfoma linfoplasmocítico (LPL); e linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT ou zona marginal extranodal). Os B-NHLs de grau intermediário incluem linfoma de células do manto (MCL) com ou sem envolvimento leucêmico, linfoma difuso de células grandes (DLBCL), linfoma folicular de células grandes (ou de grau 3 ou grau 3B) e linfoma mediastinal primário (PML). B-NHLs de alto grau incluem linfoma de Burkitt (BL), linfoma do tipo Burkitt, linfoma de células pequenas não

clivadas (SNCCCL) e linfoma linfoblástico. Outros B-NHLs incluem linfoma imunobástico (ou imunocitoma), linfoma de efusão primária, linfomas associados a HIV (ou relacionados a AIDS) e distúrbio ou linfoma linfoproliferativo pós-transplante (PTLD). As malignidades de células B também incluem, entre outros, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), leucemia de células pilosas (HCL), leucemia linfocítica granular de células grandes (LGL), leucemia linfóide aguda (ou linfocítica ou linfoblástica) e doença de Castleman. NHL também pode incluir linfomas não Hodgkin de células T (T-NHLs), que incluem, entre outros, linfoma não Hodgkin de células T não especificado de outra forma (NOS), linfoma periférico de células T (PTCL), linfoma de células grandes anaplásico (ALCL), distúrbio linfoide angioimunoblástico (AILD), linfoma de células exterminadoras naturais (NK) nasais/de células T, linfoma gama/delta, linfoma cutâneo de células T, micose fungoide e síndrome de Sezary.

[094] Cânceres hematopoiéticos também incluem linfoma de Hodgkin (ou doença) incluindo linfoma de Hodgkin clássico, linfoma de Hodgkin esclerosante nodular, linfoma de Hodgkin de celularidade mista, linfoma de Hodgkin predominante de linfócitos (LP), linfoma de Hodgkin LP nodular e linfoma de Hodgkin esgotado de linfócitos. Cânceres hematopoiéticos também incluem doenças ou cânceres das células plasmáticas tais como mieloma múltiplo (MM) incluindo MM fumegante, gamopatia monoclonal de significância indeterminada (ou desconhecida ou incerta) (MGUS), plasmacitoma (óssea, extramedular), linfoma linfoplasmocítico (LPL), Macroglobulinemia de Waldenstroem, leucemia de células plasmáticas e amiloidose primária (AL). Cânceres hematopoiéticos também podem incluir outros cânceres de células hematopoiéticas adicionais, incluindo leucócitos polimorfonucleares (ou neutrófilos), basófilos, eosinófilos, células dendríticas, plaquetas, eritrócitos e células exterminadoras naturais. Os tecidos que incluem células hematopoiéticas referidas aqui como "tecidos de células hematopoiéticas"

incluem tecidos da medula óssea; sangue periférico; timo; tecidos linfóides periféricos, tais como baço, linfonodos, tecidos linfóides associados com mucosa (tal como os tecidos linfóides associados ao intestino), amígdalas, placas de Peyer e apêndice e tecidos linfóides associados com outra mucosa, por exemplo, os revestimentos brônquicos.

[095]O termo “tratamento” e derivados dos mesmos como usado aqui, é destinado a incluir terapia terapêutica. Em referências a uma condição particular, tratamento significa: (1) para melhorar a condição ou uma ou mais das manifestações biológicas da condição; (2) para interferir com (a) um ou mais pontos na cascata biológica que leva a ou é responsável pela condição ou (b) uma ou mais das manifestações biológicas da condição; (3) para aliviar um ou mais dos sintomas, efeitos ou efeitos colaterais associados com a condição ou um ou mais dos sintomas, efeitos ou efeitos colaterais associados com a condição ou tratamento dos mesmos; (4) para retardar o progresso da condição ou uma ou mais das manifestações biológicas da condição e/ou (5) para curar a dita condição ou uma ou mais das manifestações biológicas da condição por eliminação ou redução, até níveis indetectáveis, de uma ou mais das manifestações biológicas da condição por um período de tempo considerado um estado de remissão para aquela manifestação sem tratamento adicional durante o período de remissão. Um versado na técnica entenderá a duração de tempo considerada remissão para uma doença ou condição particular.

[096]A terapia profilática também é contemplada. O versado na técnica apreciará que a “prevenção” não é um termo absoluto. Em medicina, “prevenção” se refere à administração profilática de um fármaco para diminuir substancialmente a probabilidade ou gravidade de uma condição ou manifestação biológica dos mesmos ou retardar o início de tal condição ou manifestação biológica dos mesmos. A terapia profilática é apropriada, por exemplo, quando um indivíduo é considerado em alto risco para o

desenvolvimento de câncer, tal como quando um indivíduo tem um forte histórico familiar de câncer ou quando um indivíduo foi exposto a um carcinógeno.

[097]“Indivíduo” é definido amplamente como incluindo qualquer paciente em necessidade de tratamento, por exemplo, um paciente em necessidade de tratamento para o câncer. Um indivíduo pode incluir um mamífero. Em uma modalidade, o indivíduo é um paciente humano. O indivíduo em necessidade de tratamento para o câncer pode incluir pacientes de uma variedade de estágios incluindo doença recentemente diagnosticada, recidivante, refratária, progressiva, remissão e outros. O indivíduo em necessidade de tratamento para o câncer também pode incluir pacientes que sofreram transplante de células-tronco ou que são considerados inelegíveis para transplante.

[098]Os indivíduos podem ser pré-selecionados a fim de serem selecionados para o tratamento com as combinações descritas aqui. Em uma modalidade, uma amostra do indivíduo é testada quanto à expressão de BCMA antes do tratamento com as combinações descritas aqui.

[099]Os indivíduos podem ter tido pelo menos um tratamento anterior para o câncer antes de ser tratado com as combinações da presente invenção. Em uma modalidade, o indivíduo foi tratado com pelo menos 1, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5, pelo menos 6, ou pelo menos 7 tratamentos para o câncer anteriores antes de serem tratados com as combinações da presente invenção.

[0100]Em outra modalidade, o indivíduo tem câncer recém-diagnosticado e teve 0 tratamento anterior antes de ser tratado com as combinações da presente invenção.

[0101]Os agentes terapêuticos individuais da combinação da invenção e composições farmacêuticas compreendendo tais agentes terapêuticos podem ser administrados juntos ou separadamente. Quando administrados

separadamente, isto pode ocorrer simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem (pela mesma ou por diferentes vias de administração). Tal administração sequencial pode ser próxima no tempo ou remota no tempo. A dose de um agente terapêutico da invenção ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos e os agente(s) terapeuticamente ativos adicionais e os horários relativos de administração serão selecionados a fim de alcançar o efeito terapêutico combinado desejado.

[0102]Os agentes terapêuticos da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada. Para alguns agentes terapêuticos, as vias adequadas incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural). Apreciar-se-á que a via preferida pode variar com, por exemplo, a condição do receptor da combinação e o câncer a ser tratado. Apreciar-se-á também que cada um dos agents administrados pode ser administrado pelas mesmas vias ou diferentes e que os agentes terapêuticos podem ser formulados juntos ou em composições farmacêuticas separadas.

[0103]Em uma modalidade, um ou mais agentes terapêuticos de uma combinação da invenção são administrados intravenosamente. Em outra modalidade, um ou mais agentes terapêuticos de uma combinação da invenção são administrados intratumoralmente. Em outra modalidade, um ou mais agentes terapêuticos de uma combinação da invenção são administrados oralmente. Em outra modalidade, um ou mais agentes terapêuticos de uma combinação da invenção são administrados sistemicamente, por exemplo, intravenosamente e um ou mais outros agentes terapêuticos de uma combinação da invenção são administrados intratumoralmente. Em outra modalidade, todos os agentes terapêuticos de uma combinação da invenção são administrados sistematicamente, por exemplo, intravenosamente. Em uma modalidade alternativa, todos os agentes terapêuticos da combinação da

invenção são administrados intratumoralmente. Em quaisquer das modalidades, por exemplo, neste parágrafo, os agentes terapêuticos da invenção são administrados como uma ou mais composições farmacêuticas.

[0104]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação descrita aqui.

[0105]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma.

[0106]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório.

[0107]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma CDRH1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; uma CDRH2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; uma CDRH3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; uma CDRL1

compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4; uma CDRL2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e/ou uma CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

[0108]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7; e/ou uma VL compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

[0109]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma HC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:9; e/ou uma LC compreendendo uma sequência

de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:10.

[0110]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma CDRH1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; uma CDRH2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; uma CDRH3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; uma CDRL1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4; uma CDRL2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e/ou uma CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

[0111]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de

uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório, em que o anticorpo anti-BCMA compreendendo um anticorpo anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7; e/ou uma VL compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

[0112]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma HC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:9; e/ou uma LC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:10.

[0113]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e bortezomib.

[0114]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de

uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, bortezomib e um composto anti-inflamatório.

[0115]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de mieloma múltiplo em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA, bortezomib e dexametasona. Em outra modalidade, a invenção provê um método de tratamento de mieloma múltiplo em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de 1,9 mg/kg, 2,5 mg.kg, ou 3,4 mg/kg de um anticorpo anti-BCMA, 1,3 mg/m² de bortezomib e 20 mg ou 40 mg de dexametasona.

[0116]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e carfilzomib.

[0117]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, carfilzomib e um composto anti-inflamatório.

[0118]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de mieloma múltiplo em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA, carfilzomib e dexametasona. Em outra modalidade, a invenção provê um método de tratamento de mieloma múltiplo em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de 1,9 mg/kg, 2,5 mg.kg, ou 3,4 mg/kg de um anticorpo anti-BCMA; 15 mg/m², 20 mg/m², 27 mg/m², 36 mg/m², 45 mg/m², ou 56 mg/m² de carfilzomib; e 20 mg ou 40 mg de dexametasona.

[0119]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e ixazomib.

[0120]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, ixazomib e um composto anti-inflamatório.

[0121]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de mieloma múltiplo em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA, ixazomib e dexametasona. Em outra modalidade, a invenção provê um método de tratamento de mieloma múltiplo em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de 1,9 mg/kg, 2,5 mg.kg, ou 3,4 mg/kg de um anticorpo anti-BCMA; 2,3 mg, 3 mg, ou 4 mg de ixazomib; e 20 mg ou 40 mg de dexametasona.

[0122]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e oprozomib.

[0123]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo por administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, oprozomib e um composto anti-inflamatório.

[0124]Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de mieloma múltiplo em um indivíduo em necessidade do mesmo por

administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um anticorpo anti-BCMA, oprozomib e dexametasona.

[0125]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso em terapia.

[0126]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer.

[0127]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma.

[0128]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório.

[0129]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o anticorpo anti-BCMA, uma CDRH1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; uma CDRH2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; uma CDRH3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; uma CDRL1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de

sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4; uma CDRL2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e/ou uma CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

[0130]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7; e/ou uma VL compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

[0131]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA e um inibidor de proteassoma, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma HC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:9; e/ou uma LC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:10.

[0132]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório, em que o anticorpo anti-BCMA, uma CDRH1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; uma CDRH2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; uma CDRH3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; uma CDRL1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4; uma CDRL2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e/ou uma CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

[0133]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de

sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7; e/ou uma VL compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

[0134]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA, um inibidor de proteassoma, e um composto anti-inflamatório, em que o anticorpo anti-BCMA compreende uma HC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:9; e/ou uma LC compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:10.

[0135]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e bortezomib.

[0136]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, bortezomib e um composto anti-inflamatório.

[0137]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de mieloma múltiplo, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA, bortezomib e dexametasona. Em outra modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de mieloma múltiplo, em que a

combinação compreende 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg, ou 3,4 mg/kg de anticorpo anti-BCMA; 1,3 mg/m² de bortezomib; e 20 mg ou 40 mg de dexametasona.

[0138]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e carfilzomib.

[0139]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, carfilzomib e um composto anti-inflamatório.

[0140]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de mieloma múltiplo, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA, carfilzomib e dexametasona. Em outra modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de mieloma múltiplo, em que a combinação compreende 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg de anticorpo anti-BCMA; 15 mg/m², 20 mg/m², 27 mg/m², 36 mg/m², 45 mg/m², ou 56 mg/m² de carfilzomib; e 20 mg ou 40 mg de dexametasona.

[0141]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e ixazomib.

[0142]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, ixazomib e um composto anti-inflamatório.

[0143]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de mieloma múltiplo, em que a combinação compreende um anticorpo anti-BCMA, carfilzomib e dexametasona. Em outra modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de mieloma múltiplo, em que a

combinação compreende 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg, ou 3,4 mg/kg de anticorpo anti-BCMA; 2,3 mg, 3 mg, ou 4 mg de ixazomib; e 20 mg ou 40 mg de dexametasona.

[0144]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e oprozomib.

[0145]Em uma modalidade, a invenção provê uma combinação, como descrito aqui, para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, oprozomib e um composto anti-inflamatório.

[0146]Em uma modalidade, é provido o uso de uma combinação na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer. Em outra modalidade, é provido o uso de uma combinação na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma. Ainda em outra modalidade, é provido o uso de uma combinação na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório.

PROGRAMAS DE TRATAMENTO

[0147]O programa de tratamento apropriado da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, o inibidor de proteassoma e o composto anti-inflamatório será determinado prontamente por aqueles versados na técnica.

[0148]Em um programa de tratamento exemplar, uma dose da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é administrada a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias) por até 16 ciclos. Em outro programa de tratamento exemplar, uma dose da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é administrada uma vez semanalmente por três semanas consecutivas seguido por 1 semana de descanso (ciclo de 21 dias) por um máximo de 16 ciclos. Ainda outro programa

de tratamento exemplar, uma dose de proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é administrada no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Em um programa de tratamento exemplar adicional, uma dose de proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é administrada no dia 1 de um ciclo de 21 dias por até 1 ano.

[0149]Em uma modalidade exemplar, o inibidor de proteassoma é bortezomib e o programa de tratamento inclui nove ciclos de 6 semanas e bortezomib é administrado nos dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, e 32 nos ciclos 1 a 4 e nos dias 1, 8, 22, e 29 nos ciclos 5 a 9. Em outra modalidade exemplar, o inibidor de proteassoma é bortezomib e o programa de tratamento inclui a administração de uma dose única de bortezomib nos dias 1, 4, 8, e 11 de um ciclo de 21 dias por até 8 ciclos.

[0150]Em uma modalidade exemplar, o inibidor de proteassoma é carfilzomib e o programa de tratamento inclui ciclos de 28 dias onde carfilzomib é administrado nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de cada ciclo de 21 dias. Em outra modalidade exemplar, o inibidor de proteassoma é carfilzomib e o programa de tratamento inclui ciclos de 28 dias onde carfilzomib é administrado nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de ciclos 1 a 12 e nos dias 1, 2, 15, e 16 nos ciclos 13 e além.

[0151]Em uma modalidade exemplar, o inibidor de proteassoma é ixazomib e o programa de tratamento inclui ciclos de 28 dias onde ixazomib é administrado nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 21 dias.

[0152]Em uma modalidade exemplar, o composto anti-inflamatório é dexametasona e o programa de tratamento inclui a administração de uma dose de dexametasona nos dias 1-4, 9-12, e 17-20 de um ciclo de 21 dias. Em outra modalidade exemplar, o composto anti-inflamatório é dexametasona e o programa de tratamento inclui a administração de uma dose de dexametasona nos dias 1, 8, 15, e 22 de um ciclo de 21 dias. Ainda em outra modalidade, o composto anti-inflamatório é dexametasona e o programa de tratamento inclui a administração de dexametasona nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, e 12 de um ciclo de 21 dias. Ainda em outra modalidade, o composto anti-inflamatório é

dexametasona e o programa de tratamento inclui a administração de dexametasona nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, e 23 de um ciclo de 21 dias.

[0153]Em um programa de tratamento exemplar, os programas de tratamento incluem a administração de 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg, ou 3,4 mg/kg de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA no dia 1 de um ciclo de 21 dias; administração de 1,3 mg/m² de bortezomib nos dias 1, 4, 8, e 11 de um ciclo de 21 dias; e, opcionalmente, administração de 20 mg ou 40 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, e 12 de um ciclo de 21 dias.

[0154]Em um programa de tratamento exemplar, os programas de tratamento incluem a administração de 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg, ou 3,4 mg/kg de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA no dia 1 de um ciclo de 21 dias; administração de 15 mg/m², 20 mg/m², 27 mg/m², 36 mg/m², 45 mg/m², ou 56 mg/m² de carfilzomib nos dias 1, 2, 8, 9, 15, e 16 de um ciclo de 21 dias; e, opcionalmente, administração de 20 mg ou 40 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, de um ciclo de 21 dias.

[0155]Em um programa de tratamento exemplar, os programas de tratamento incluem a administração de 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg, ou 3,4 mg/kg de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA no dia 1 de um ciclo de 21 dias; administração de 15 mg/m², 20 mg/m², 27 mg/m², 36 mg/m², 45 mg/m², ou 56 mg/m² de carfilzomib nos dias 1, 2, 15, e 16 de um ciclo de 21 dias; e, opcionalmente, administração de 20 mg ou 40 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, de um ciclo de 21 dias.

[0156]Em um programa de tratamento exemplar, os programas de tratamento incluem a administração de 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg, ou 3,4 mg/kg de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA no dia 1 de um ciclo de 21 dias; administração de 2,3 mg, 3 mg, ou 4 mg de ixazomib nos dias 1, 8, e 15 de um ciclo de 21 dias; e, opcionalmente, administração de 20 mg ou 40 mg de dexametasona nos dias 1, 8, 15, e 22 de um ciclo de 21 dias.

KITS

[0157]Em alguns aspectos, a revelação provê um kit para o uso no tratamento de câncer compreendendo:

- (i) uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA;
- (ii)um inibidor de proteassoma e;
- (iii)instruções para o uso no tratamento de câncer.

[0158]Em algumas modalidades, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e o inibidor de proteassoma são, cada um, formulados individualmente em suas próprias composições farmacêuticas com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

[0159]Em alguns aspectos, a revelação provê um kit para o uso no tratamento de câncer compreendendo:

- (i) uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA;
- (ii)um inibidor de proteassoma;
- (iii)composto anti-inflamatório e;
- (iii)instruções para o uso no tratamento de câncer.

[0160]Em algumas modalidades, a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, o inibidor de proteassoma e o composto anti-inflamatório são, cada um, formulados individualmente em suas próprias composições farmacêuticas com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

[0161]Em alguns aspectos, a revelação provê um kit para o uso no tratamento de câncer compreendendo:

- (i) uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA;
- (ii)instruções para o uso no tratamento de câncer quando combinado com um inibidor de proteassoma.

[0162]Em alguns aspectos, a revelação provê um kit para o uso no tratamento de câncer compreendendo:

- (i) uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA;
- (ii)instruções para o uso no tratamento de câncer quando combinado com um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO COM UM CONJUGADO DE ANTICORPO-FÁRMACO ANTI-BCMA, BORTEZOMIB E DEXAMETASONA.

[0163]Um estudo de Fase I/II é conduzido em indivíduos humanos para determinar segurança, tolerabilidade e para determinar a dose de Fase 2 recomendada (RP2D) de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA fornecida em combinação com bortezomib mais dexametasona em indivíduos com mieloma múltiplo reincidente/refratário (RRMM) e para avaliar a segurança e atividade clínica dos tratamentos de combinação de RP2D em participantes com RRMM.

[0164]A proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo anti-BCMA compreendendo uma CDRH1 compreendendo a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; uma CDRH2 compreendendo a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; uma CDRH3 compreendendo a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; uma CDRL1 compreendendo a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4; uma CDRL2 compreendendo a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e uma CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6; e é conjugada a monometil auristatina F (MMAF) como descrito em Tai *et al* Blood. 2014 May 15; 123(20): 3128–3138.

[0165]Um ciclo de tratamento único consiste em 21 dias. Indivíduos que não apresentam eventos adversos intoleráveis ou limitantes da dose podem continuar o tratamento por até 1 ano.

[0166]O estudo consiste em duas partes: Parte 1 é um estudo de aumento de dose e Parte 2 é um estudo de expansão da dose.

[0167]A Parte 1 do estudo é uma fase de aumento de dose para avaliar a segurança e tolerabilidade dos níveis de dose de combinação. Ela é

projetada para identificar o nível de dose da Dose de Fase 2 Recomendada (RP2D) da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA em combinação com bortezomib mais dexametasona. Os indivíduos são inicialmente testados a 2,5 mg/kg da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA no Dia 1 do ciclo de 21 dias; 1,3 mg/m² de bortezomib nos dias 1, 4, 8 e 11 do ciclo de 21 dias; e 20 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, e 12 do ciclo de 21 dias.

[0168]Após o Ciclo 1 ser concluído, a dose da proteína de ligação a antígeno anti-BCMA poderia ser ajustada a 1,9 mg/kg ou 3,4 mg/kg.

[0169]Um sumário do programa de tratamento é provido na Tabela 1:

TABELA 1: PROGRAMA DE TRATAMENTO

| Pacientes com RRMM | Proteína de ligação a antígeno anti-BCMA | Bortezomib | Dexametasona |
|--------------------|--|---------------------------------------|---|
| Níveis de dosagem: | 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg | 1,3 mg/m ² | 20 mg |
| Regime de dosagem | Dia 1 do ciclo de 21 dias | Dias 1, 4, 8 e 11 do ciclo de 21 dias | Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, e 12 do ciclo de 21 dias |

[0170]Na Parte 2 (Expansão de dose) indivíduos adicionais são admitidos e tratados na RP2D para cada proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, bortezomib e dexametasona. A segurança (sintomas de AE, ECGs, MM e Avaliações laboratoriais), resposta clínica e mudanças nos sintomas/qualidade de vida são avaliados no final do Ciclo 1 e todos os ciclos subsequentes.

LISTAGENS DE SEQUÊNCIA

SEQ. ID. NO. 1 – CDRH1

NYWMH

SEQ. ID. NO. 2: CDRH2

ATYRGHSDTYYNQKFKG

SEQ. ID. NO. 3: CDRH3

GAIYDGYDVLDN

SEQ. ID. NO. 4: CDRL1

SASQDISNYLN

SEQ. ID. NO. 5: CDRL2

YTSNLHS

SEQ. ID. NO. 6: CDRL3

QQYRKLPWT

SEQ. ID. NO. 7: região variável de cadeia pesada

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGL
EWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA
RGAIYDGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ. ID. NO. 8: região variável de cadeia leve

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLI
YYTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
GTKLEIKR

SEQ. ID. NO. 9: região de cadeia pesada

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGL
EWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA
RGAIYDGYDVLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ. ID. NO. 10: região de cadeia leve

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLI
YYTSNLSHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA e um inibidor de proteassoma.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a combinação é **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um composto anti-inflamatório.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma CDRH1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:1; uma CDRH2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:2; uma CDRH3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:3; uma CDRL1 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:4; uma CDRL2 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:5; e uma CDRL3 compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:6.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um anticorpo,

CARACTERIZADO pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:7; e uma região variável de cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 90% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido apresentada em SEQ ID NO:8.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto anti-inflamatório é dexametasona.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de proteassoma é bortezomib.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de proteassoma é carfilzomib.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de proteassoma é ixazomib.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de proteassoma é oprozomib.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a proteína de ligação a antígeno anti-BCMA é um imunoc conjugado, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um anticorpo conjugado a uma citotoxina.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a citotoxina é selecionada de MMAE ou MMAF.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o cancer é selecionado de mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que 1,9 mg/kg, 2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA são administrados no dia 1 de um ciclo de 21 dias.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de proteassoma é bortezomib e pelo fato de que 1,3 mg/m² de bortezomib são administrados nos dias 1, 4, 8 e 11 de um ciclo de 21 dias.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto anti-inflamatório é dexametasona e em que 20 mg de dexametasona são administrados nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de um ciclo de 21 dias.

16. Combinação para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação é **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e, opcionalmente, um composto anti-inflamatório.

17. Uso de uma combinação na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de câncer, em que a combinação é **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA, um inibidor de proteassoma e, opcionalmente, um composto anti-inflamatório.

18. Kit para o uso no tratamento de câncer, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

(i) uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA;

(ii) instruções para o uso no tratamento de câncer quando combinado com um inibidor de proteassoma e um composto anti-inflamatório.

RESUMO

“TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO PARA CÂNCER”

A presente invenção refere-se a um método de tratamento de câncer, tal como mieloma múltiplo, envolvendo a combinação de uma proteína de ligação a antígeno anti-BCMA (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) e um inibidor de proteassoma (por exemplo, bortezomib). As combinações também podem incluir um composto anti-inflamatório (por exemplo, dexametasona).

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 200.446-1 - Listagem de sequências.txt
- Data de Geração do Código: 13/03/2020
- Hora de Geração do Código: 14:48:56
- Código de Controle:
 - Campo 1: 494722AC8277312E
 - Campo 2: 94DA424C0D5B8823