



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118591560 A

(43) 申请公布日 2024.09.03

(21) 申请号 202380018427.1

X·L·周

(22) 申请日 2023.01.24

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(30) 优先权数据

63/302,924 2022.01.25 US

11105

专利代理师 涂滔

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.23

(51) Int. Cl.

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/050600 2023.01.24

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/144702 EN 2023.08.03

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(71) 申请人 葛兰素史密斯科莱知识产权发展有
限公司

地址 英国斯蒂夫尼奇

(72) 发明人 G·费隆-布雷迪 M·C·凯瑟曼
B·克雷默 A·托索里尼

权利要求书10页 说明书33页
序列表(电子公布)

(54) 发明名称

癌症的组合疗法

(57) 摘要

本公开提供了组合疗法,其包含抗BCMA抗原结合蛋白,例如贝兰他单抗莫福汀;免疫调节酰亚胺药物(IMiD);蛋白酶体抑制剂;和皮质类固醇。本公开还提供了用于治疗新诊断的多发性骨髓瘤的组合疗法。

1. 组合疗法,其包括:
 - (a) 治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白;
 - (b) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;
 - (c) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和
 - (d) 治疗有效量的皮质类固醇。
2. 权利要求1所述的组合疗法,其中所述蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。
3. 权利要求1或权利要求2所述的组合疗法,其中所述免疫调节酰亚胺药物是来那度胺。
4. 权利要求1-3中任一项所述的组合疗法,其中所述皮质类固醇是地塞米松。
5. 权利要求1-4中任一项所述的组合疗法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀。
6. 权利要求1所述的组合疗法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀,所述蛋白酶体抑制剂是硼替佐米,所述免疫调节酰亚胺药物是来那度胺,并且所述皮质类固醇是地塞米松。
7. 权利要求6所述的组合疗法,其包括:
 - (a) 根据选自下组的时间表施用贝兰他单抗莫福汀:
 - (i) 1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀Q3/4W,在每个周期的第1天施用1.9mg/kg;
 - (ii) 1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀Q6/8W,在每隔一个周期的第1天施用1.4mg/kg;
 - (iii) 在每隔一个周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀Q6/8W;
 - (iv) 1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀Q3/4W,在每个周期的第1天施用1.0mg/kg;
 - (v) 1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀Q3/4W,在每个周期的第1天施用1.4mg/kg;
 - (vi) 在第1周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期开始在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg;
 - (vii) 在第1周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期开始在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg的贝兰他单抗莫福汀;
 - (viii) 在第1周期和第4周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第7周期开始在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg的贝兰他单抗莫福汀;
 - (ix) 在第1周期和第3周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第6周期开始在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀;
 - (x) 在第1周期和第5周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第9周期开始在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀;
 - (b) 在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导周期;
 - (c) (1) 在21天周期的第1-14天以25mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导周期,或者(2) 如果个体具有30-60ml/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天以10mg的剂量每天施用来那度胺;和
 - (d) 在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服施用地塞米松,持续8个诱导周期。

8. 权利要求1-7中任一项所述的组合疗法,进一步包括第二组合疗法,所述第二组合疗法包括:

- (a) 治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白;
- (b) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和
- (c) 治疗有效量的皮质类固醇。

9. 权利要求8所述的第二组合疗法,其中所述免疫调节酰亚胺药物是来那度胺。

10. 权利要求8或权利要求9所述的第二组合疗法,其中所述皮质类固醇是地塞米松。

11. 权利要求8-10中任一项所述的第二组合疗法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀。

12. 权利要求8所述的组合疗法,其中所述第二组合疗法包含贝兰他单抗莫福汀、来那度胺和地塞米松。

13. 权利要求12所述的组合疗法,其中所述第二组合疗法的施用包括:

(a) 根据选自下组的时间表静脉施用贝兰他单抗莫福汀:

- (i) 在每个28天周期的第1天施用;
- (ii) 在每隔28天周期的第1天施用;和
- (iii) 在每第三个28天周期的第1天施用;

(b) (i) 在每个28天周期的第1-21天以25mg的剂量或(ii) 在每个28天周期的第1-21天以10mg的剂量口服施用来那度胺;和

(c) 在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg或40mg的剂量口服施用地塞米松。

14. 治疗新诊断的多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用权利要求1-7中任一项的组合疗法。

15. 权利要求14所述的方法,其中所述个体不适合用于自体干细胞移植。

16. 权利要求14或权利要求15所述的方法,其进一步包括维持疗法,所述维持疗法包括权利要求8-13中任一项所述的第二组合。

17. 权利要求1-7中任一项所述的组合疗法,其用于制备用于治疗新诊断的多发性骨髓瘤的药物。

18. 权利要求17所述的组合疗法,其用于制备用于治疗不适合用于自体干细胞移植的个体中新诊断的多发性骨髓瘤的药物。

19. 权利要求1-7中任一项所述的组合疗法,其用于治疗新诊断的多发性骨髓瘤。

20. 权利要求19所述的组合疗法,其用于治疗不适合用于自体干细胞移植的患者中新诊断的多发性骨髓瘤。

21. 治疗受试者的多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

- (a) 治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白;
- (b) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;
- (c) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和
- (d) 治疗有效量的皮质类固醇,

其中所述抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀,并且其中所述贝兰他单抗莫福汀根据选自下组的时间表静脉施用至所述受试者:

- (i) 在每个周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周

期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(ii) 在每隔一个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(iii) 在每隔一个周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(iv) 在每个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(v) 在每个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(vi) 在第1周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期开始在每第3周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(vii) 在第1周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期开始在每第3周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(viii) 在第1周期和第4周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第7周期开始在每第3周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

(ix) 在第1周期和第3周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第6周期开始在每第3周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;和

(x) 在第1周期和第5周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

其中所述蛋白酶体抑制剂是硼替佐米,并且其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

其中所述免疫调节酰亚胺药物是来那度胺,并且其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天施用25mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii) 如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;和

其中所述皮质类固醇是地塞米松,并且其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用20mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用10mg,持续八个诱导治疗周期。

22. 权利要求21所述的方法,其进一步包括在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

(a) 治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白;

(b) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和

(c) 治疗有效量的皮质类固醇,

其中所述抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀,并且其中所述贝兰他单抗莫福汀

根据选自下组的时间表静脉施用：

- (i) 在每个28天周期的第1天施用；
- (ii) 在每隔28天周期的第1天施用；和
- (iii) 在每第三个28天周期的第1天施用；

其中所述免疫调节酰亚胺药物是来那度胺，并且其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者：(i) 在每个28天周期的第1-21天的每天施用25mg，或者(ii) 如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR，则在每个28天周期的第1-21天每天施用10mg；和

其中所述皮质类固醇是地塞米松，并且其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者：(i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg，或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI)，则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

23. 权利要求21或权利要求22所述的方法，其进一步包括向所述受试者施用：

贝兰他单抗莫福汀，其中所述贝兰他单抗莫福汀在每个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；

硼替佐米，其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用至所述受试者，持续八个诱导治疗周期；

来那度胺，其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者：(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天施用25mg，持续八个诱导治疗周期，或者(ii) 如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR，则在每个21天周期的第1-14天每天施用10mg，持续八个诱导治疗周期；和

地塞米松，其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者：(i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用20mg，持续八个诱导治疗周期，或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI)，则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用10mg，持续八个诱导治疗周期；并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法，所述维持疗法包括：

贝兰他单抗莫福汀，其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每个周期的第一天以1.9mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者，其中每个周期为28天；

来那度胺，其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者：(i) 在每个28天周期的第1-21天的每天施用25mg，或者(ii) 如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR，则在每个28天周期的第1-21天每天施用10mg；和

地塞米松，其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者：(i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg，或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI)，则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

24. 权利要求21或权利要求22所述的方法，其进一步包括向所述受试者施用：

贝兰他单抗莫福汀，其中所述贝兰他单抗莫福汀在每隔一个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；

硼替佐米，其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用至所述受试者，持续八个诱导治疗周期；

来那度胺，其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者：(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天施用25mg，持续八个诱导治疗周期，或者(ii) 如果所述受试者具有30-

60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用20mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每隔一个周期的第一天以1.4mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1-21天的每天施用25mg,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用10mg;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

25. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在每隔一个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1-14天的每天施用25mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用20mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每隔一个周期的第一天以1.9mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1-21天的每天施用25mg,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用10mg;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

26. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在每个周期的第1天以1.0mg/kg的剂

量静脉施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天施用 25mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii) 如果所述受试者具有 $30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 20mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每个周期的第一天以 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个28天周期的第1-21天的每天施用 25mg ,或者(ii) 如果所述受试者具有 $30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用 10mg ;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用 40mg ,或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用 20mg 。

27. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在每个周期的第1天以 $1.4\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天施用 25mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii) 如果所述受试者具有 $30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 20mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每个周期的第一天以 $1.4\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个28天周期的第1-21天的每天施用 25mg ,或者(ii) 如果所述受试者具有 $30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用 10mg ;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

28. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在第1周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,并且从第4周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1-14天的每天施用25mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用20mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第一天以1.0mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1-21天的每天施用25mg,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用10mg;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

29. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在第1周期第1天以1.9mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,并且从第4周期开始在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1-14天的每天施用25mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用20mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施

用10mg,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第一天以1.4mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1-21天的每天施用25mg,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用10mg;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

30. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在第1周期和第4周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,并且从第7周期开始在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg剂量的剂量静脉施用至所述受试者,持续8个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1-14天的每天施用25mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用20mg,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用10mg,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第一天以1.4mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1-21天的每天施用25mg,或者(ii)如果所述受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用10mg;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

31. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在第1周期和第3周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉施用至所述受试者,并且从第6周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg剂量的剂量静脉施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1-14天的每天施用 25mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者具有 $30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 20mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第一天以 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1-21天的每天施用 25mg ,或者(ii)如果所述受试者具有 $30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用 10mg ;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用 40mg ,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用 20mg 。

32. 权利要求21或权利要求22所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀在第1周期和第5周期的第1天以 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;

硼替佐米,其中所述硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用至所述受试者,持续八个诱导治疗周期;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1-14天的每天施用 25mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者具有 $30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 20mg ,持续八个诱导治疗周期,或者(ii)如果所述受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用 10mg ,持续八个诱导治疗周期;并且

在所述八个诱导治疗周期之后向所述受试者施用维持疗法,所述维持疗法包括:

贝兰他单抗莫福汀,其中所述贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第一天以 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉施用至所述受试者,其中每个周期为28天;

来那度胺,其中所述来那度胺以以下剂量口服施用至所述受试者:(i)在每个28天周期的第1-21天的每天施用 25mg ,或者(ii)如果所述受试者具有 $30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天施用 10mg ;和

地塞米松,其中所述地塞米松以以下剂量口服施用至所述受试者:(i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用40mg,或者(ii) 如果所述受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天施用20mg。

33. 权利要求21-32中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是新诊断的多发性骨髓瘤。

34. 权利要求33所述的方法,其中所述受试者不适合用于自体干细胞移植。

癌症的组合疗法

[0001] 本公开中引用的每篇参考文献通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开总体上涉及用于新诊断的多发性骨髓瘤的组合疗法。

背景技术

[0003] 在过去的20年里,新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)的治疗发生了巨大的变化,从几乎统一的化疗应用到基于患者表现状态和风险的方法。适合的多发性骨髓瘤患者的标准护理是在完成诱导疗法后接受高剂量化疗和自体干细胞移植。然而,一些患者,尤其是老年人,由于虚弱和/或合并症而不适合移植。对于这类患者,考虑具有高活性双联或三联组合方案的治疗,如来那度胺(REVLIMID[®])/地塞米松(Rd);达雷木单抗(DARZALEX[®])加上Rd;或硼替佐米(万珂[®])、来那度胺(REVLIMID[®])和地塞米松(VRd)。

[0004] 新诊断的MM(NDMM)患者的疗法的选择很大程度上取决于个体对自体干细胞移植(ASCT)的适用性。ASCT通常只适用于更健康的患者,并且通常小于65-75岁;因此,移植不合格(TI)患者占NDMM患者的很大比例。与可以经受ASCT的患者相比,这些患者的临床预后在无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)或实现的最小残留疾病(MRD)阴性率方面更差。因此,存在未得到满足的临床需求,以通过将有效的新疗法添加到标准护理(SoC)一线NDMM骨干药剂来改善预后。

[0005] 发明概述

[0006] 本公开的一个方面是组合疗法,其包含(a)抗B细胞成熟抗原(BCMA)抗原结合蛋白,如贝兰他单抗莫福汀(belantamab mafodotin);(b)治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂,如硼替佐米;(c)治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物,如来那度胺;和(d)治疗有效量的皮质类固醇,如地塞米松。

[0007] 本公开的另一方面是治疗新诊断的多发性骨髓瘤的方法,其包括施用治疗有效剂量的组合疗法的组分。

[0008] 本公开的另一方面是试剂盒。在一些实施方案中,本文公开的试剂盒用于治疗新诊断的多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,本文公开的试剂盒可以包含本文公开的组合和用于治疗的说明书。

[0009] 本公开的另一方面是预填充注射器或者自动注射器装置。在一些实施方案中,本文公开的预填充注射器或自动注射器装置可以包含本文公开的组合。

[0010] 发明详述

[0011] 本公开提供了组合疗法及其用于治疗新诊断的多发性骨髓瘤的用途。本公开还提供了用于维持治疗多发性骨髓瘤的组合疗法。如本文所用,“组合疗法”意指包含两种或更多种活性剂的疗法。两种或更多种活性剂可以以单独的剂型施用(例如,第一种药剂可以是冻干粉末,第二种药剂可以是水溶液,并且第三种或更多种药剂可以是片剂、胶囊或其他口服剂型)。两种或更多种活性剂可以同时或在分开的时间施用,并且各自可以通过相同途径

或通过不同途径施用(例如,第一种药剂可以静脉内施用,第二种药剂可以皮下施用,并且第三种或更多种药剂可以口服施用)。如本文所用,“新诊断的多发性骨髓瘤”意指先前未用于多发性骨髓瘤的标准护理(SoC)治疗治疗的多发性骨髓瘤。

[0012] 在一些实施方案中,所公开的组合疗法包含抗BCMA抗原结合蛋白如贝兰他单抗莫福汀和用于新诊断的多发性骨髓瘤的SoC。在一些实施方案中,SoC包含免疫调节酰亚胺药物和皮质类固醇。在一些实施方案中,SoC包含免疫调节酰亚胺药物、抗CD38抗体和皮质类固醇。在一些实施方案中,SoC包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节酰亚胺药物和皮质类固醇。在一些实施方案中,任何组合疗法进一步包含 γ -分泌酶抑制剂。

[0013] 在一些实施方案中,所公开的组合疗法包含抗BCMA抗原结合蛋白如贝兰他单抗莫福汀和用于维持治疗多发性骨髓瘤的SoC。在一些实施方案中,SoC包含免疫调节酰亚胺药物和皮质类固醇。在一些实施方案中,任何组合疗法进一步包含 γ -分泌酶抑制剂。

[0014] “Q3W”是指每三周施用一次。“Q4W”是指每四周施用一次。“Q6W”是指每六周一次施用。“Q8W”是指每八周施用一次。“Q10W”是指每十周施用一次。“Q12W”是指每十二周一次施用。

[0015] “Q3/4W”是指在最初的一段时间内,每三周施用一次,然后在随后的一段时间内,每四周施用一次。在一些实施方案中,“Q3/4W”是指每三周施用一次,持续八个周期,其中每个周期为21天,随后从第9周期开始每四周施用一次。“Q6/8W”是指在最初的一段时间内,每六周施用一次,然后在随后的一段时间内,每八周施用一次。在一些实施方案中,“Q6/8W”是指每六周施用一次,持续八个周期,其中每个周期为21天,随后从第9周期开始每八周施用一次。“Q9/12W”是指在最初的一段时间内,每九周施用一次,然后在随后的一段时间内,每十二周施用一次。在一些实施方案中,“Q9/12W”是指每九周施用一次,持续八个周期,其中每个周期为21天,随后从第9周期开始每十二周施用一次。

[0016] 组合疗法的组分

[0017] 抗BCMA抗原结合蛋白

[0018] 如本文所用,术语“抗BCMA抗原结合蛋白”是指能够结合BCMA的抗体和其他蛋白质构建体,如结构域。术语“BCMA结合蛋白”和“BCMA抗原结合蛋白”在本文中可互换使用。这不包括天然同源配体或受体。

[0019] 本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白可以结合人BCMA,包括例如含有GenBank登录号Q02223.2的氨基酸序列或者编码与其具有至少90%同源性或至少90%同一性的人BCMA的基因的人BCMA。

[0020] 抗BCMA抗原结合蛋白及其制备方法的实例公开于国际公开号W02012/163805中。另外的示例性抗BCMA抗原结合蛋白包括W0 2016/014789、W0 2016/090320、W0 2016/090327、W0 2016/020332、W0 2016/079177、W0 2014/122143、W0 2014/122144、W0 2017/021450、W0 2016/014565、W0 2014/068079、W0 2015/166649、W0 2015/158671、W0 2015/052536、W0 2014/140248、W0 2013/072415、W0 2013/072406、W0 2014/089335、US2017/165373、W0 2013/154760、W0 2018/201051和W0 2017/051068中描述的那些。

[0021] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白是抗BCMA抗体。术语“抗体”在本文中以最广义使用,指具有免疫球蛋白样结构域分子(例如IgG、IgM、IgA、IgD或IgE),包括单克隆、重组、多克隆、嵌合、人、人源化、多特异性抗体,包括双特异性抗体和异源共轭抗体;单

个可变结构域(例如结构域抗体(DAB))、抗原结合抗体片段、Fab、F(ab')₂、Fv、二硫键连接的Fv、单链Fv、二硫键连接的scFv、双抗体、串联双抗体(TandAb)等,以及上述任一项的修饰版本(有关替代“抗体”形式的总结,请参见Holliger and Hudson,Nature Biotechnology, 2005,Vol 23,No.9,1126-1136)。

[0022] 本文中可互换使用的完全抗体、整个抗体或完整抗体是指具有约150,000道尔顿分子量的异四聚体糖蛋白。完整抗体由通过共价二硫键连接的两条相同的重链(HC)和两条相同的轻链(LC)组成。这个H₂L₂结构折叠以形成三个功能结构域,其包含两个抗原结合片段(称为“Fab”片段)和“Fc”可结晶片段。Fab片段由氨基末端的可变结构域(可变重链(VH)或可变轻链(VL))和羧基末端的恒定结构域(CH1(重链)和CL(轻链))组成。Fc片段由通过成对的CH2和CH3区的二聚化形成的两个结构域组成。Fc可以通过结合至免疫细胞上的受体或通过结合C1q(经典补体途径的第一组分)引发效应功能。五类抗体IgM、IgA、IgG、IgE和IgD由不同的重链氨基酸序列定义,其分别称为μ、α、γ、ε和δ,每条重链可以与κ或λ轻链配对。血清中的大多数抗体属于IgG类,人IgG有四种同种型(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4),其序列主要在其铰链区不同。

[0023] 完全人抗体可以使用多种方法获得,例如使用基于酵母的文库或能够产生人抗体库的转基因动物(例如,小鼠)。可以使用基于FACS(荧光激活细胞分选)的方法或通过使用标记的抗原在珠上捕获来选择在其表面上呈递与感兴趣的抗原结合的人抗体的酵母。已经被修饰以表达人免疫球蛋白基因的转基因动物可以用感兴趣的抗原免疫并使用B细胞分选技术分离抗原特异性人抗体。然后可以对使用这些技术产生的人抗体进行表征用于期望的特性,如亲和力、开发性和选择性。

[0024] 替代的抗体形式包括替代的支架,其中抗原结合蛋白的一个或多个CDR可以排列到合适的非免疫球蛋白支架或骨架上,例如亲和体、SpA支架、LDL受体A类结构域、avimer(参见,例如,美国专利申请公开号2005/0053973、2005/0089932、2005/0164301)或EGF结构域。

[0025] “CDR”定义为抗原结合蛋白的互补决定区氨基酸序列。这些是免疫球蛋白重链和轻链的高变区。免疫球蛋白的可变部分有三条重链和三条轻链CDR(或CDR区)。因此,本文所用的“CDR”是指所有三条重链CDR、所有三条轻链CDR、所有重链和轻链CDR、或至少两个CDR。

[0026] 在整个说明书中,全长抗原结合序列内(例如,抗体重链序列或抗体轻链序列内)的可变结构域序列和可变结构域区域中的氨基酸残基,根据Kabat编号规则进行编号。类似地,术语“CDR”、“CDRL1”、“CDRL2”、“CDRL3”、“CDRH1”、“CDRH2”、“CDRH3”遵循Kabat编号规则。关于进一步的信息,参见Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,4th Ed.,U.S.Department of Health and Human Services,National Institutes of Health(1987)。

[0027] 对于本领域技术人员来说显而易见的是,可变结构域序列和全长抗体序列中的氨基酸残基存在替代的编号规则。还有用于CDR序列的替代的编号规则,例如Chothia et al.(1989)Nature 342:877-883中列出的那些。抗原结合蛋白的结构和蛋白质折叠可以意味着其他残基被视为CDR序列的一部分,并且本领域技术人员将会理解这一点。

[0028] 本领域技术人员可用的其他CDR序列编号规则包括“AbM”(巴斯大学)和“接触”(伦敦大学学院)方法。

[0029] 在一些实施方案中,抗BCMA结合蛋白包含下表中显示的以下CDR中的任一个或组合。

[0030] 表1.抗BCMA抗原结合蛋白的实例CDR序列

CDR	序列	SEQ ID NO
V _H CDR1 (CDRH1)	NYWMH	1
V _H CDR2 (CDRH2)	ATYRGHSPTYYNQKFKG	2
V _H CDR3 (CDRH3)	GAIYDGYDVLDN	3
V _L CDR1 (CDRL1)	SASQDISNYLN	4
V _L CDR2 (CDRL2)	YTSNLHS	5
V _L CDR3 (CDRL3)	QQYRKLPWT	6

[0031] CDR可以通过至少一个氨基酸替换、缺失或添加来修饰,其中变体抗原结合蛋白基本上保留未修饰蛋白的生物学特征,如与抗原的结合。

[0032] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白包含根据SEQ ID NO:1的CDRH1、根据SEQ ID NO:2的CDRH2、根据SEQ ID NO:3的CDRH3、根据SEQ ID NO:4的CDRL1、根据SEQ ID NO:5的CDRL2和根据SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0033] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白包含与根据SEQ ID NO:1的CDRH1、根据SEQ ID NO:2的CDRH2、根据SEQ ID NO:3的CDRH3、根据SEQ ID NO:4的CDRL1、根据SEQ ID NO:5的CDRL2和/或根据SEQ ID NO:6的CDRL3具有至少90%或95%或99%序列同一性的CDR序列。查询氨基酸序列与主题氨基酸序列之间的“同一性百分比”或“同一性%”是表示为百分比的同一性的值,该值在使用合适的算法(例如,Needleman-Wunsch或GenePAST/KERR)或软件(例如, DNASTAR®LASERGENE®或GenePAST/KERR)进行成对全局序列比对后,使用合适算法(例如, BLASTP、FASTA、Needleman-Wunsch、Smith-Waterman、LALIGN或GenePAST/KERR)或软件(例如, DNASTAR®LASERGENE®、 GENOMEQUEST®、EMBOSS needle或EMBOSS infoalign)在查询序列的整个长度上计算。重要的是,查询氨基酸序列可以由本文,特别是一个或多个权利要求中公开的氨基酸序列描述。

[0034] 查询序列可以与主题序列是100%相同的,或者与主题序列相比,查询序列可以包括最多至某个整数的氨基酸或核苷酸改变,使得同一性%小于100%。例如,查询序列与主

题序列是至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的。在核酸序列的情况下,这样的改变包括至少一个核苷酸残基缺失、替换或插入,其中所述改变可以发生在查询序列的5'-或3'-末端位置处或者那些末端位置之间的任何地方,单独地散布在查询序列中的核苷酸残基之间或者在查询序列内的一个或多个连续组中。在氨基酸序列的情况下,这样的改变包括至少一个氨基酸残基缺失、替换(包括保守和非保守替换)或插入,其中所述改变可以发生在查询序列的氨基或者羧基末端位置或那些末端位置之间的任何位置,单独地散布在查询序列中的氨基酸残基之间或者在查询序列内的一个或多个连续组中。

[0036] 对于抗体序列,可以在查询序列的整个长度(包括CDR)上测定同一性%。或者,同一性%可以排除一个或多个或所有CDR,例如所有CDR与主题序列是100%相同的,并且同一性%变化在查询序列的剩余部分例如框架序列中,使得CDR序列是固定的和完整的。

[0037] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白包含根据SEQ ID NO:7的重链可变区(VH)和根据SEQ ID NO:8的轻链可变区(VL)。

[0038] SEQ ID NO:7

[0039] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVT
ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYDGYDVLNHWGQGTLLVTVSS

[0040] SEQ ID NO:8

[0041] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQYRKLPTWTFGQGTKLEIKR

[0042] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白包含根据SEQ ID NO:9的重链(H)和根据SEQ ID NO:10的轻链(L)。

[0043] SEQ ID NO:9

[0044] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVT
ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYDGYDVLNHWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS
CDKTHCTPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0045] SEQ ID NO:10

[0046] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQYRKLPTWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0047] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白是对BCMA和CD3受体具有双重抑制作用的T细胞重定向抗体(BiTE),例如特立妥单抗(teclistamab)(Pillarsetti et al., Blood Advances 4, 4538-49, 2020)和博纳吐单抗(blinatumomab)、AMG 424、GBR 1342、BFR4350A、AMG 420、AMG 701、埃纳妥单抗(elranatamab)(PF-06863135)、REGN5458、TNB-383B(Alhallak et al., Cancers 13, 2853, 2021)。在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白是去岩藻糖基化的BCMA靶向抗体,例如SEA-BCMA(Van Epps et al., Cancer Res 2018; 78(13Suppl):Abstract nr 3833)。

[0048] CAR T细胞疗法

[0049] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白是CAR-T细胞治疗剂,如bb2121、ALLO-715或PBCAR269A。参见Raje et al., N. Engl. J. Med. 380, 1726-37, 2019); Abramson, Int. J. Mol. Sci. 21, 5192, 2020。如本文所用,术语“嵌合抗原受体”(“CAR”)是指由细胞外抗原结合结构域(通常衍生自单克隆抗体或其片段,例如,以scFv形式的VH结构域和VL结构域)、任选地间隔区、跨膜区和一个或多个细胞内效应结构域组成的工程化受体。CAR也被称为嵌合T细胞受体或嵌合免疫受体(CIR)。将CAR遗传引入造血细胞(例如T细胞)中,以重定向T细胞对期望细胞表面抗原的特异性,从而产生CAR-T治疗剂。

[0050] 如本文所用,术语“间隔区”是指寡肽或多肽,其功能是将跨膜结构域连接至靶标结合结构域。该区域也可以称为“铰链区”或“柄区”。间隔物的大小可以根据靶标表位的位置而变化,以便在CAR:靶标结合时保持一定的距离(例如,14nM)。如本文所用,术语“跨膜结构域”是指穿过细胞膜的CAR分子的部分。

[0051] 如本文所用,术语“细胞内效应结构域”(也称为“信号传导结构域”)是指CAR中在抗原结合结构域与靶标结合后负责细胞内信号传导的结构域。细胞内效应结构域负责激活表达CAR的免疫细胞的至少一种正常效应功能。例如,T细胞的效应功能可以是细胞溶解活性或辅助活性,包括细胞因子的分泌。

[0052] 本领域技术人员将理解,本文公开的VH和/或VL结构域可以并入CAR-T治疗剂中,例如,以scFv的形式。

[0053] 免疫缀合物

[0054] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白用于免疫缀合物中。“免疫缀合物”(可互换地称为“抗体-药物缀合物”、“ADC”或“抗原结合蛋白-药物缀合物”)包含与一种或多种药物缀合的抗BCMA抗原结合蛋白,药物如细胞毒性剂,如化疗剂、免疫治疗剂、生长抑制剂、毒素(例如,蛋白质毒素,如细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素或其片段)、抗病毒剂、放射性同位素(即,放射性缀合物)、抗生素或小干扰RNA(siRNA)。

[0055] 在一些实施方案中,免疫缀合物具有以下一般结构:

[0056] $ABP-(\text{接头})_n\text{-Ctx}_m$

[0057] 其中:

[0058] ABP是抗BCMA抗原结合蛋白;

[0059] 接头是不存在的或者是任何可裂解的或不可裂解的接头;

[0060] Ctx是本文所述的任何细胞毒性剂;

[0061] n是0、1、2或3;和

[0062] m是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0063] 接头的实例包括Val-Cit接头(例如,Val-Cit-PAB-OH、Fmoc-Val-Cit-PAB-OH、Fmoc-Val-Cit-PAB-PNP、Boc-Val-Cit、Boc-Val-Cit-PAB、Boc-Val-Cit-PAB-PNP、MC(C5)-Val-Cit、MC-Val-Cit-PAB-OH、MC-Val-Cit-PAB-PNP、SPDP-Val-Cit-PAB-OH、SPDP-Val-Cit-PAB-PNP、Mal-PEG2-Val-Cit-PAB-OH、Mal-PEG4-Val-Cit-PAB-OH、Mal-PEG1-Val-Cit-PAB-PNP、Mal-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP、Mal-氨基-PEG2-Val-Cit-PAB-OH、Mal-氨基-PEG2-Val-Cit-PAB-PNP、叠氮-PEG1-Val-Cit-PAB-OH、叠氮-PEG3-Val-Cit-PAB-OH、叠氮-PEG4-Val-Cit-PAB-OH、叠氮-PEG3-Val-Cit-PAB-PNP、BCN-PEG3-Val-Cit、BCN-PEG3-VC-PFP酯、

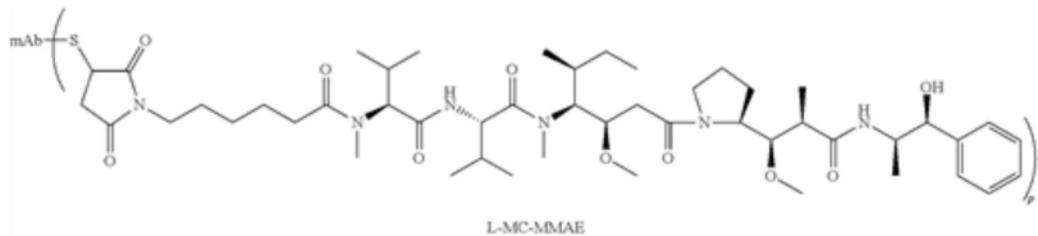
DBC0-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP、TCO-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP) ; Val-Gly接头 (例如, Boc-Val-Gly-OH、Mal-氨基-PEG8-Val-Gly、Mal-氨基-PEG8-val-gly-PAB-OH、Boc-Gly-Gly、Fmoc-Gly-Gly-OH、Boc-Gly-Gly-N-[4-(羟甲基)苯基]、Boc-Gly-Gly-Gly-OH、(S)-苄基2-氨基-N-[(羧甲基氧基)乙酰基]-6-((叔丁氧羰基)氨基)己酸盐、Boc-Gly-Gly-Phe-Gly-OH、Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH、Gly-Gly-Gly-PEG4-甲基四氮唑、Gly-Gly-Gly-PEG3-TCO、Gly-Gly-Gly-PEG4-DBC0、TCO-PEG4-Fmoc-Gly-Gly-Gly、生物素-PEG11-Gly-Gly-Gly-胺、生物素-PEG12-Gly-Gly-Gly) ; Ala-Ala-Asn接头 (例如, Fmoc-Ala-Pro-OH、Fmoc-Ala-Ser (Psi (Me, Me)pro) -OH、Fmoc-PEG4-Ala-Ala-Asn-PAB、叠氮-PEG5-Ala-Ala-Asn-PAB、Fmoc-PEG3-Ala-Ala-Asn (Trt) -PAB、叠氮-PEG4-Ala-Ala-Asn (Trt) -PAB、Fmoc-PEG3-Ala-Ala-Asn (Trt) -PAB-PNP) ; 砒-PEG-酸接头 (例如, 双-砒-PEG4-酸、双-砒-PEG8-酸、双-砒-PEG12-酸、活性-单-砒-PEG8-酸) ; 砒-PEG-NHS酯接头 (例如, 双-砒NHS酯、双-砒-PEG4-NHS酯、双-砒-PEG8-NHS酯、双-砒-PEG12-NHS酯、PEG接头 (例如, 炔基PEG、氨基PEG、氨基氧PEG、APN PEG、BCN-PEG、苄基-PEG、生物素PEG、双-PEG-酸、双-PEG-NHS、Boc-PEG、分枝PEG、溴代PEG、可裂解的接头、DBC0 PEG、二酮接头、DNP-PEG、DOTAPEG、荧光试剂、Fmoc PEG、羟基PEG、碘代PEG、脂质PEG、m-PEG、马来酰亚胺接头、MeNH-PEG、非-PEG接头、PEG酸、PEG醛、PEG叠氮化物、PEG酰肼、PEG NHS酯、PEG PFP酯、PEG磷酸酯、PEG硅烷、PEG磺酸、PEG甲苯磺酸盐、PEG-X-PEG、肽接头、Poly PEG、炔丙基PEG、PROTAC PEG、SPDP PEG、糖PEG、TCO-PEG、四嗪-PEG、巯基PEG) ; 二硫键接头 (例如, 氨基乙基-SS-乙醇、氨基乙基-SS-丙酸、氨基-SS-PEG12-酸、氨基乙基-SS-乙胺、t-Boc-肼胺、叠氮乙基-SS-丙酸、叠氮基-SS-PEG2-酸、叠氮乙基-SS-丙酸NHS酯、3-[2-[4-叠氮基苯甲酰]氨基]乙基]二硫]丙酸、叠氮基-苯基-氨基-S-S-磺基-NHS、叠氮乙基-SS-乙醇、叠氮乙基-SS-乙胺、叠氮乙基-SS-乙基叠氮、叠氮基-PEG3-SS-PEG3-叠氮、叠氮乙基-PEG2-t-丁酯、炔丙基-PEG1-SS-乙醇、炔丙基-PEG1-SS-PEG1-酸、炔丙基-PEG1-SS-PEG1-PFP酯、炔丙基-PEG1-SS-PEG1-炔丙基、炔丙基-PEG1-SS-PEG1-t-丁酯、4-叠氮-TFP-酰胺-SS-丙酸、4-叠氮-TFP-酰胺-SS-磺基-NHS、酸-PEG2-SS-PEG2-酸、酸-PEG3-SS-PEG3-酸、酸-PEG4-S-S-PEG4-酸、酸-PEG6-SS-PEG6-酸、Boc-NH-乙基-SS-丙酸、Boc-氨基氧-乙基-SS-丙醇、Fmoc-NH-乙基-SS-丙酸、Fmoc-NH-乙基-SS-丙酸NHS酯、Mal-NH-乙基-SS-丙酸、(S)-2-氨基-4-(2-(吡啶-2-基)二硫基)丁酸、N-(2,2,2-三氟乙酰)-3-[(2-氨基乙基)二硫]丙酸、三氟乙酰氨基乙基-SS-丙酸NHS酯、羟基-PEG3-SS-PEG3-乙醇、m-PEG6-SS-PEG6-甲基、THP-SS-乙醇、THP-SS-PEG1-t-丁酯、THP-SS-PEG1-Tos、2-羟乙基二硫化物单-甲苯磺酸盐、双-Tos-(2-羟乙基二硫化物)、生物素-SS-胺HCl盐、叠氮-SS-生物素、DBC0-S-S-PEG3-生物素、生物素-PEG4-S-S-酸、生物素-双氨基-SS-NHS、NHS-SS-生物素、磺基-NHS-SS-生物素、生物素-PEG4-S-S-NHS、双-(降冰片烯-PEG23)-二硫化物) ; 光可裂解接头 (例如, PC生物素-PEG3-炔基、PC-生物素-PEG4-PEG4-炔基、PC生物素-PEG3-叠氮、PC-生物素-PEG4-PEG3-叠氮、PC生物素-PEG3-NHS碳酸酯、PC-生物素-PEG4、PC-生物素-PEG4-NHS碳酸盐、PC-DBC0-PEG3-生物素、PC-SPDP-NHS碳酸酯、PC炔基-PEG4-NHS碳酸酯、PC-Mal-NHS碳酸酯、PC叠氮-PEG3-NHS碳酸酯、PC叠氮-PEG11-NHS碳酸酯、4-叠氮-TFP-酰胺-PEG4-酸) ; 和酶可裂解接头 (例如, Mal-PEG2-Val-Cit-PAB-OH、Mal-PEG4-Val-Cit-PAB-OH、Mal-PEG1-Val-Cit-PAB-PNP、Mal-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP、Mal-氨基-PEG2-Val-Cit-PAB-OH、Mal-氨基-PEG2-Val-Cit-PAB-PNP、叠氮-PEG1-Val-Cit-PAB-OH、叠氮-PEG3-Val-Cit-PAB-OH、叠氮-

PEG4-Val-Cit-PAB-OH、叠氮-PEG3-Val-Cit-PAB-PNP、BCN-PEG3-Val-Cit、BCN-PEG3-VC-PFP酯、DBC0-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP、TCO-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP)。

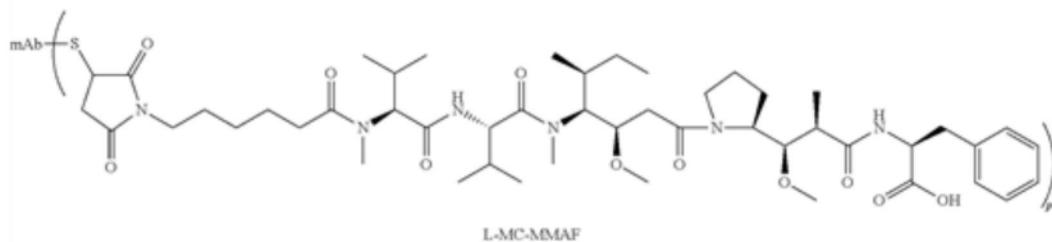
[0064] 在一些实施方案中,接头是6-马来酰亚胺己酰基(MC)、马来酰亚胺丙酰基(MP)、缬氨酸-瓜氨酸(val-cit)、丙氨酸-苯丙氨酸(ala-phe)、对氨基苄氧基羰基(PAB)、N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶硫基)戊酸酯(SPP)、N-琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1羧酸酯(SMCC)或N-琥珀酰亚胺基(4-碘-乙酰基)氨基苯甲酸酯(SIAB)。

[0065] 在一些实施方案中,免疫缀合物包含与细胞毒素连接的抗BCMA单克隆抗体。细胞毒素的实例包括单甲基奥瑞他汀E(MMAE)、D8-MMAE、MMAF盐酸盐、PF-06380101、D8-MMAF盐酸盐、尾海兔素10、MMAF钠、奥瑞他汀E、MMAF-OMe、MMAF、PF-06380101D8、卡奇霉素(Calicheamicin)、SN-38、喜树碱、Dxd、7-MAD-MDCPT、Top1抑制剂1、盐酸多柔比星、盐酸柔红霉素、Aldoxorubicin、PNU-159682、Daun02、柔红霉素、PNU-159682羧酸、DMEA-PNU-159682、倍癌霉素(Duocarmycin)DM、倍癌霉素DM游离碱、倍癌霉素TM、DC1SMe倍癌霉素A、倍癌霉素SA、DC1、(+)-CBI-CDP12、倍癌霉素类似物、倍癌霉素MB、SG3199、Py-MPB-氨基-C3-PBD、苯胺-MPB-氨基-C3-PBD、二甲基-SGD-1882、紫杉醇、甲氨蝶呤、 α -鹅膏蕈碱、Taltobulin、盐酸Taltobulin、三氟醋酸Taltobulin、10-去乙酰基7-木糖基化紫杉醇、C11、 β -鹅膏蕈碱、Tubulysin A和替莫美他汀(Telomestatin)。

[0066] 在一些实施方案中,免疫缀合物包含连接至dovaline-缬氨酸-dolaisoleuine-dolaproine-苯丙氨酸(MMAF)或单甲基奥瑞他汀E(MMAE)的抗BCMA单克隆抗体。在其他实施方案中,免疫缀合物包含通过如以下结构中描述的马来酰亚胺己酰基(MC)接头连接至MMAF或MMAE的单克隆抗体:



[0067]



[0068] 在一些实施方案中,免疫缀合物是贝兰他单抗莫福汀。贝兰他单抗莫福汀包含经由马来酰亚胺己酰基接头缀合至微管抑制剂(单甲基奥瑞他汀F, MMAF)的抗BCMA抗体,并且描述于 **BLENREP[®]** (贝兰他单抗莫福汀-b1mf) 的美国处方信息中。如当前处方信息中所述, **BLENREP[®]** 的推荐剂量是2.5mg/kg, 静脉输注约30分钟, 每3周一次。在一些实施方案中, 组合疗法包含剂量为至少约0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.25mg/kg、1.7mg/kg、1.92mg/kg或4.6mg/kg的贝兰他单抗莫福汀。在一些实施方案中, 以1.9mg/kg Q3/4W、1.4mg/kg Q6/8W; 1.9mg/kg Q6/8W; 1.0mg/kg Q3/4W、1.4mg/kg Q3/4W、1.4mg/kg Q9W、1.4mg/kg Q12W或1.0Q12W的剂量向受试者施用抗BCMA抗原结合蛋白。

[0069] 免疫调节酰亚胺类药物

[0070] IMiD的实例包括但不限于沙利度胺(例如, THALOMID[®]、来那度胺(例如, REVLIMID[®])和泊马度胺(例如, POMALYST[®])。

[0071] 皮质类固醇

[0072] 皮质类固醇的实例包括但不限于地塞米松(例如, DECADRON[®]、DEXASONE[®]、DIODEX[®]、HEXADROL[®]、MAXIDEX[®])、强的松(例如, DELTASONE[®])和甲基强的松龙(例如, MEDROL[®])。

[0073] 抗-CD38抗体

[0074] 抗CD38抗体的实例包括但不限于艾萨妥昔单抗(isatuximab)或艾萨妥昔单抗-irfc(例如, SARCLISA[®])和达雷木单抗(例如, DARZALEX[®]、DARZALEX FASPRO[®])。

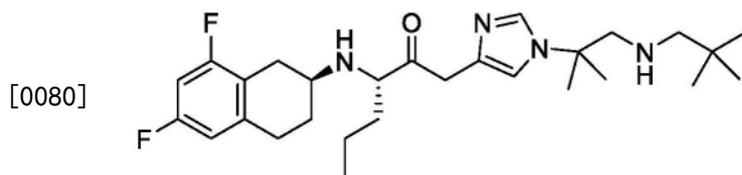
[0075] 蛋白酶体抑制剂

[0076] 蛋白酶体抑制剂的实例包括但不限于硼替佐米(例如, VELCADE[®])、伊沙佐米(例如, NINLARO[®])、卡非佐米(例如, KYPROLIS[®])、奥泼佐米(oprozomib)和德兰佐米(delanzomib)。

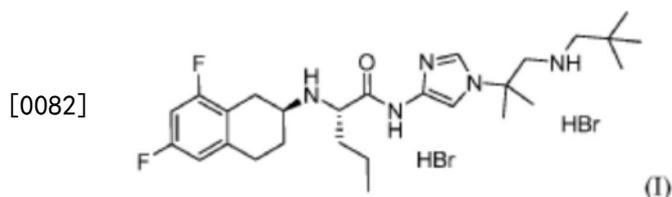
[0077] γ -分泌酶抑制剂

[0078] γ -分泌酶抑制剂的实例包括但不限于nirogacestat (PF-0308014)、crenigacestat (LY3039478)、CB-103、氟比洛芬(tarenflurbil)、司马西特(semagacestat) (LY450139)、RG-4733、EVP-0962、塞来西布(avagacestat)、MK-0752和BMS-906024,以及其衍生物和多晶型物。

[0079] 在一些实施方案中, γ -分泌酶抑制剂是nirogacestat。Nirogacestat, (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊胺基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊酰胺,具有以下化学结构:



[0081] nirogacestat二氢溴化物(式(I))的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊胺基)丙烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊酰胺的二氢溴酸盐的A型多晶型物



[0083] A型nirogacestat二氢溴化物的特征在于XRPD图谱显示在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 和 23.3 ± 0.2 度的 2θ 处具有峰值。

[0084] 在一个方面,nirogacestat二氢溴化物的结晶形式A是无水的。在另一方面,nirogacestat二氢溴化物的结晶形式A的熔点为约254°C。

[0085] 在另一方面,A型nirogacestat二氢溴化物的特征在于XRPD图谱显示当通过Cu Ka辐射测量时,在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 和 23.3 ± 0.2 度的 2θ 处具有峰值。在另一方面,A型nirogacestat二氢溴化物的特征在于XRPD图谱显示当通过Cu Ka辐射测量时,在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 和 29.3 ± 0.2 度的 2θ 处具有峰值。

[0086] 在另一方面,A型nirogacestat二氢溴化物的特征在于当通过Cu-Ka辐射测量时在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 和 32.5 ± 0.2 度的 2θ 处具有峰值。

[0087] 组合疗法的实例及其用途

[0088] 新诊断的多发性骨髓瘤的组合疗法

[0089] 在一些实施方案中,施用组合疗法以治疗新诊断患有多发性骨髓瘤的患者。在这些实施方案的一些中,患者不适合用于自体干细胞移植。在一些实施方案中,向所治疗的患者施用第二组合疗法作为维持疗法。

[0090] 如本文所用,“治疗”是指施用一种或多种活性剂,其目的或意图是减轻、缓解、改善、改进或影响减轻与病症(如多发性骨髓瘤)相关的一种或多种症状或作用,和/或减缓病症(如多发性骨髓瘤)的进展。例如,在一些实施方案中,与施用治疗有效量的抗BCMA抗原结合蛋白(例如,贝兰他单抗莫福汀)相比,所公开的组合疗法降低了眼毒性(例如,角膜上皮的改变、干眼症、刺激、发红、视力模糊、畏光、视力的改变)。眼毒性的检测可以通过由眼科医生或验光师在治疗之前、期间和/或之后进行的眼科检查来确定。

[0091] 眼科检查可包括以下一项或多项:

[0092] 1.最佳矫正视力,

[0093] 2.明显屈光的记录和用于获得最佳矫正视力的方法,

[0094] 3.当前的眼镜处方(如果适用),

[0095] 4.眼内压测量,

[0096] 5.前段(裂隙灯)检查,包括角膜的荧光素染色和晶状体检查,

[0097] 6.扩瞳眼底镜检查,和/或

[0098] 7.眼表疾病指数(OSDI),其为视觉功能问卷,评估潜在的眼部视力变化对功能和健康相关生活质量的影响。

[0099] 在一些实施方案中,降低眼毒性是指降低根据KVA量表确定的角膜不良反应的严重性或治疗相关角膜毒性的等级。

	等级	角膜发现	Snellen 等效 BCVA 的变化
[0100]	0	透明角膜	首次访视或从基线无变化
	1	轻度(非融合性)SPK	VA 从基线下降不超过 0.1 logMAR 单位

等级	角膜发现	Snellen 等效 BCVA 的变化
[0101] 2	存在外周融合 SPK、斑片状微囊肿、外周上皮雾状混浊或外周间质不透明	VA 从基线下降超过 0.1 logMAR 单位, 但不超过 0.3 logMAR 单位, 并且等于或优于 1.0 logMAR (20/200)
3	存在中央融合 SPK、弥漫性(融合)斑片状微囊肿、中央皮下雾状混浊或中央间质不透明	VA 从基线下降超过 0.3 logMAR 单位并且等于或优于 1.0 logMAR (20/200)
4	角膜溃疡	VA 低于 1.0 logMAR (20/200)

[0102] 缩写:BCVA=最佳矫正视力;KVA=角膜病变视力;logMAR=最小分辨角的对数;SPK=浅表点状角膜炎。

[0103] 在一些实施方案中,如下文更详细描述,用包含BCMA抗原结合蛋白,例如贝兰他单抗莫福汀;蛋白酶体抑制剂、例如硼替佐米;IMiD,例如来那度胺;和皮质类固醇,例如地塞米松的组合疗法治疗三周的周期,直至第八周期(“诱导治疗”)。在一些实施方案中,对于诱导治疗周期,周期的长度为21天。在一些实施方案中,此类治疗之后是包含BCMA抗原结合蛋白、IMiD和皮质类固醇的组合疗法,此后为四周的周期(“维持治疗”)。在一些实施方案中,对于维持治疗周期,周期的长度为28天。在一些实施方案中,贝兰他单抗莫福汀与硼替佐米、来那度胺和地塞米松(“VRd”)每三周(Q3W)、每六周(Q6W)或每九周(Q9W)组合施用至第8周期,然后此后每四周(Q4W)、每八周(Q8W)或每12周(Q12W)与来那度胺和地塞米松(“Rd”)组合施用。

[0104] 在一些实施方案中,组合疗法进一步包含 γ -分泌酶抑制剂,例如nirogacestat。

[0105] 贝兰他单抗莫福汀的施用

[0106] 在一些实施方案中,用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀(Q3/4W)治疗患者。在一些实施方案中,在每个周期的第1天用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者。

[0107] 在一些实施方案中,用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀(Q6/8W)治疗患者。在一些实施方案中,在每隔一个周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者。

[0108] 在一些实施方案中,用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀(Q6/8W)治疗患者。在一些实施方案中,在每隔一个周期的第1天用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者。

[0109] 在一些实施方案中,用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀(Q3/4W)治疗患者。在一些实施方案中,在每个周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者。

[0110] 在一些实施方案中,用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀(Q3/4W)治疗患者。在一些实施方案中,在每个周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者。

[0111] 在一些实施方案中,在第1周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,然后从第4周期在每第三个周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者;

[0112] 在一些实施方案中,在第1周期的第1天用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,然后从第4周期在每第三个周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者;

[0113] 在一些实施方案中,在第1周期和第4周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单

抗莫福汀,然后从第7周期在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者;

[0114] 在一些实施方案中,在第1周期和第3周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,然后从第6周期在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者;

[0115] 在一些实施方案中,在第1周期和第5周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,然后从第9周期在每第三个周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀治疗患者;

[0116] 在一些实施方案中,在前8个周期的每21天周期的第1天用1.9毫克/千克(mg/kg)每三周一次(Q3W)剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内(IV)与VRd(硼替佐米、来那度胺和地塞米松,如下文所述施用)组合治疗患者。从第9周期开始,在每28天周期的第1天用1.9mg/kg每四周一次(Q4W)剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd(来那度胺和地塞米松,如下文所述施用)组合治疗患者。

[0117] 在一些实施方案中,在前8个周期的每隔21天周期的第1天用1.4mg/kg每六周一次(Q6W)剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与VRd组合治疗患者。从第9周期开始,在每隔28天周期的第1天用1.4mg/kg每八周一次(Q8W)剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者。

[0118] 在一些实施方案中,在前8个周期的每隔21天周期的第1天用1.9mg/kg Q6W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与VRd组合治疗患者。从第9周期开始,在每隔28天周期的第1天用1.9mg/kg Q8W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者。

[0119] 在一些实施方案中,在前8个周期的每21天周期的第1天用1.0mg/kg Q3W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与VRd组合治疗患者。从第9周期开始,在每28天周期的第1天用1.0mg/kg Q4W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者。

[0120] 在一些实施方案中,在前8个周期的每21天周期的第1天用1.4mg/kg Q3W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与VRd组合治疗患者。从第9周期开始,在每28天周期的第1天用1.4mg/kg Q4W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者。

[0121] 在一些实施方案中,在第1周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内,然后从前8个周期的第4周期在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,与VRd组合治疗患者,其中每个周期为21天。从第9周期开始,在每第3周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者,其中每个周期为21天。

[0122] 在一些实施方案中,在第1周期的第1天用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内,然后从前8个周期的第4周期在每第三周期的第1天以1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,与VRd组合治疗患者,其中每个周期为21天。从第9周期开始,在每第3周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者,其中每个周期为21天。

[0123] 在一些实施方案中,在第1周期和第4周期的第1天用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内,然后从前8个周期的第7周期在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,与VRd组合治疗患者,其中每个周期为21天。从第9周期开始,在每第3周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者,其中每个周期为21天。

[0124] 在一些实施方案中,在第1周期和第3周期的第1天用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗

莫福汀静脉内,然后从前8个周期的第6周期在每第三周期的第1天以1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,与VRd组合治疗患者,其中每个周期为21天。从第9周期开始,在每第3周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者,其中每个周期为21天。

[0125] 在一些实施方案中,在前8个周期的第1周期和第5周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与VRd组合治疗患者,其中每个周期为21天。从第9周期开始,在每第3周期的第1天用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者,其中每个周期为21天。

[0126] 在一些实施方案中,在前8个周期的每第三个21天周期的第1天用1.9mg/kg或2.5mg/kg Q9W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与VRd组合治疗患者。从第9周期开始,在每第三个28天周期的第1天用1.9mg/kg或2.5mg/kg Q12W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者。

[0127] 在一些实施方案中,用前8个周期的每隔21天周期的总共1.9mg/kg或2.5mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内(分成0.95mg/kg或1.25mg/kg的两份等量剂量以在第1天和第8天给予)Q6W与VRd组合治疗患者。从第9周期开始,用每隔28天周期的1.9mg/kg或2.5mg/kg的贝兰他单抗莫福汀静脉内(分成0.95mg/kg或1.25mg/kg的两份等量剂量以在第1天和第8天给予)Q8W与Rd组合治疗患者。

[0128] 在一些实施方案中,在前8个周期的每隔21天周期的第1天用2.5mg/kg Q6W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与VRd组合治疗患者。从第9周期开始,在每隔28天周期的第1天用2.5mg/kg Q8W剂量的贝兰他单抗莫福汀静脉内与Rd组合治疗患者。

[0129] 贝兰他单抗莫福汀治疗的规格说明如表1所示。

[0130] 表1. 贝兰他单抗莫福汀治疗的规格说明

	剂型:	用于重构的冻干粉
[0131]	单位剂量强度/剂量水平:	100 mg/0.75 mg/kg 100 mg/1.0 mg/kg 100 mg/1.4 mg/kg 100 mg/1.9 mg/kg
	途径/施用/持续时间	静脉输注/30 分钟至 1 小时
	给药说明	重构用于注射的贝兰他单抗莫福汀, 100
[0132]		mg, 含有 2.0 mL 注射用无菌水, 使用前用无菌水稀释。 用标准的 0.9%生理盐水将贝兰他单抗莫福汀稀释至用于剂量的适合浓度。经由输注泵以 IV 输注的形式施用贝兰他单抗莫福汀的剂量。

[0133] 在一些实施方案中,当在第1天施用,贝兰他单抗莫福汀作为临床中的第一药剂

(在VRd或Rd之前)以全部单剂量在第1天施用,持续30-60分钟输注,随后是1至2小时的休息期。硼替佐米剂量在贝兰他单抗莫福汀输注完成后大约1小时施用。

[0134] 对于在每个周期(Q3/4W)的第1天治疗的患者,如果出于任何原因保留/错过了贝兰他单抗莫福汀的计划剂量,则可以在下一个计划的21天或28天周期的第1天施用下一个剂量,只要2个连续剂量之间的间隔分别为至少21(± 3)天或28(± 3)天。

[0135] 对于在每隔一个周期(Q6/8W)的第1天治疗的患者,如果出于任何原因保留/错过了贝兰他单抗莫福汀的计划剂量,则可以在下一个计划的21天或28天周期的第1天施用下一个剂量,只要2个连续剂量之间的间隔分别为至少42(± 3)天或56(± 3)天。

[0136] 对于在每第三个周期(Q9/12W)的第1天治疗的患者,如果出于任何原因保留/错过了贝兰他单抗莫福汀的计划剂量,则可以在下一个计划的21天或28天周期的第1天施用下一个剂量,只要2个连续剂量之间的间隔分别为至少63(± 3)天或84(± 3)天。

[0137] 用于与VRd组合的诱导和维持治疗的贝兰他单抗莫福汀剂量是基于在基线(第1周期第1天)处计算的 actual 体重。如果体重变化大于10%,则可以基于给药时的实际体重重新计算剂量。

[0138] 硼替佐米的施用

[0139] 注射用硼替佐米以白色至灰白色的饼或粉的形式供应在含有3.5mg硼替佐米的10mL小瓶中。硼替佐米的起始剂量为 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 。按照硼替佐米标签,允许剂量减少和中断[例如,VELCADE®SmPC,2021;VELCADE®USPI,2019]。关于剂量减少或修改的决定可以由治疗医师做出。

[0140] 在施用贝兰他单抗莫福汀的时间,假设患者是临床稳定的,则在贝兰他单抗莫福汀输注完成后约1小时皮下施用硼替佐米。在贝兰他单抗莫福汀施用期间或之后经历输注相关反应的患者中,延迟硼替佐米的施用,直到IRR消退并且患者被认为是临床稳定的。

[0141] 硼替佐米的连续剂量之间至少经过72小时。如果延迟硼替佐米剂量,则调整后连续剂量以考虑延迟,因为所有硼替佐米剂量必须至少间隔72hr。需要保留的剂量被跳过并且不会在周期的后期补上。如果最后剂量后超过72小时,则周期内的单个剂量具有 ± 1 天的窗口期。轮换每次SC注射的部位。新的注射是在距离旧部位至少2.5cm(1英寸)处给予的,并进入触痛的、受伤的、红肿的或硬化部位的区域。如果硼替佐米SC施用后出现局部注射部位反应,则可以SC施用较低浓度的溶液(用 $1\text{mg}/\text{mL}$ 替代 $2.5\text{mg}/\text{mL}$)。或者,对于皮下注射不耐受或者在潜在的SC注射部位具有发展的明显水肿的患者,可以考虑替代IV施用途径。

[0142] 硼替佐米给药基于患者的体表面积(BSA)。用于皮下施用的硼替佐米的重构浓度($2.5\text{mg}/\text{mL}$)大于用于静脉施用的硼替佐米的重构浓度($1\text{mg}/\text{mL}$)。在确定患者的BSA(以 m^2 为单位)后,可以使用以下方程式以计算待施用的重构硼替佐米的总体积(mL)。对于皮下施用($2.5\text{mg}/\text{mL}$ 浓度): $[\text{硼替佐米剂量}(\text{mg}/\text{m}^2) \times \text{患者BSA}(\text{m}^2)] \div [2.5\text{mg}/\text{mL}] = \text{待施用的总的硼替佐米体积}(\text{mL})$ 。对于静脉施用($1\text{mg}/\text{mL}$ 浓度): $[\text{硼替佐米剂量}(\text{mg}/\text{m}^2) \times \text{患者BSA}(\text{m}^2)] \div [1\text{mg}/\text{mL}] = \text{待施用的总的硼替佐米体积}(\text{mL})$ 。

[0143] 来那度胺的施用

[0144] 来那度胺可以以5mg、10mg、15mg、20mg和25mg胶囊获得用于口服施用。药物介绍的详细信息可以在来那度胺的代表性信息中找到。取决于肾功能,来那度胺以25或10mg的固定剂量水平口服施用。具有估计肾小球滤过率(eGFR) $>60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的患者接受25mg。

具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR的患者接受10mg。

[0145] 地塞米松的施用

[0146] 地塞米松可以作为片剂获得用于口服施用。药物介绍的详细信息可以在地塞米松的代表性信息中找到。地塞米松以固定剂量水平口服施用,第1-8周期为20mg,并且在第9周期以后为40mg。地塞米松在一天的同一时间服用,并且可以在家服用。对于年龄大于75岁、体重不足(BMI<18.5)、具有糖尿病控制不良或者既往对类固醇疗法不耐受/AE的患者,地塞米松剂量可以在上述日期以10mg(第1-8周期)和20mg(第9+周期)的剂量施用。

[0147] Nirogacestat的施用

[0148] 独立地,nirogacestat可以作为上述任何组合疗法的任一种的一部分施用。Nirogacestat的剂量可以是例如至少约50、100、150、200或250mg,每天施用一次或两次。在一些实施方案中,每天施用两次100mg的nirogacestat。

[0149] WO 2020/208572中公开了抗BCMA抗原结合蛋白和 γ -分泌酶抑制剂的组合疗法,包括剂量、治疗持续时间和施用两种药剂之间的时间间隔。在一些实施方案中,组合疗法nirogacestat是至少约50、100、150、200或250mg的剂量。

[0150] 治疗新诊断的多发性骨髓瘤的方法

[0151] 本公开提供了治疗受试者的多发性骨髓瘤的方法。在一些实施方案中,受试者新诊断患有或多发性骨髓瘤。在这些实施方案的一些中,受试者不适合用于自体干细胞移植。

[0152] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用:(a) 治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白;(b) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;(c) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(d) 治疗有效量的皮质类固醇。

[0153] 在一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀,并且其中贝兰他单抗莫福汀根据选自下组的时间表静脉内施用至受试者:(i) 在每个周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(ii) 在每隔一个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(iii) 在每隔一个周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(iv) 在每个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(v) 在每个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(vi) 在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期开始在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(vii) 在第1周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(viii) 在第1周期和第4周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第7周期在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(ix) 在第1周期和第3周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且从第6周期在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;和(x) 在第1周期和第5周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八

个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;其中蛋白酶体抑制剂是硼替佐米,并且其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;其中免疫调节酰亚胺药物是来那度胺,并且其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有 $30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的eGFR,则来那度胺在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且其中皮质类固醇是地塞米松,并且其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),则地塞米松在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期。

[0154] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在八个诱导治疗周期之后向受试者施用维持疗法,该维持疗法包括:(a)治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白;(b)治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(c)治疗有效量的皮质类固醇。在一些实施方案中,维持疗法不包含蛋白酶体抑制剂。在一些实施方案中,维持疗法不包含硼替佐米。

[0155] 在维持疗法的一些实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀,并且贝兰他单抗莫福汀根据选自下组的时间表静脉内施用:(i)在每个28天周期的第1天施用;(ii)在每隔28天周期的第1天施用;和(iii)在每第三个28天周期的第1天施用;其中免疫调节酰亚胺药物是来那度胺,并且来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每一天以25mg的剂量于向受试者口服施用,或者(ii)如果受试者具有 $e\text{GFR } 30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$,则在每个28天周期的第1-21天以10mg的剂量于向受试者口服施用;并且其中皮质类固醇是地塞米松,并且地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量向受试者口服施用,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量向受试者口服施用。

[0156] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在每个周期的第1天以 $1.9\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量向受试者静脉施用贝兰他单抗莫福汀,持续8个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有 $e\text{GFR } 30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每个周期的第1天以 $1.9\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有 $e\text{GFR } 30-60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量

口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0157] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在每隔1个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量向受试者静脉施用贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每隔1个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0158] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在每隔1个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量向受试者静脉施用贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有 <18.5 的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每隔1个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有 <18.5 的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0159] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在每

个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量向受试者静脉施用贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0160] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在每个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量向受试者静脉施用贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0161] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀在第1周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,并且在第4周期和第7周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,其中每个治疗周期为21天作为诱导治疗,然后从第9周期在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰

他单抗莫福汀,其中每个治疗周期为28天作为维持治疗。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在第1周期的第1天以1.4mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期在每第三个周期的第一天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0162] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀在第1周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,并且在第4周期和第7周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,其中每个治疗周期为21天作为诱导治疗,然后从第9周期在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个治疗周期为28天作为维持治疗。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在第1周期的第1天以1.9mg/kg的剂量向受试者静脉施用贝兰他单抗莫福汀,并且从第4周期在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受

试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0163] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀在第1周期和第4周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,并且在第7周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,其中每个治疗周期为21天作为诱导治疗,然后从第9周期在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个治疗周期为28天作为维持治疗。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在第1周期和第4周期的第1天以1.9mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰他单抗莫福汀,并且从第7周期在每第三个周期的第一天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0164] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀在第1周期和第3周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,并且在第6周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,其中每个治疗周期为21天作为诱导治疗,然后从第9周期在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个治疗周期为28天作为维持治疗。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在第1周期和第3周期的第1天以1.4mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰他单抗莫福汀,并且从第6周期在每第三个周期的第一天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的

每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0165] 在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀在第1周期和第5周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,其中每个治疗周期为21天作为诱导治疗,然后从第9周期在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量向受试者静脉内施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个治疗周期为28天作为维持治疗。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用以下:贝兰他单抗莫福汀,其中在第1周期和第5周期的第1天以1.0mg/kg的剂量向受试者静脉施用贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中硼替佐米在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;以及在八个诱导治疗周期之后,进一步向受试者施用维持疗法,包括:贝兰他单抗莫福汀,其中贝兰他单抗莫福汀从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中来那度胺(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中地塞米松(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0166] 本公开还提供了:(a)治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白;(b)治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;(c)治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(d)治疗有效量的皮质类固醇在制备用于治疗受试者的多发性骨髓瘤的药物中的用途。本公开还提供了:(a)治疗有效

剂量的抗BCMA抗原结合蛋白；(b) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂；(c) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物；和(d) 治疗有效量的皮质类固醇，用于治疗受试者的多发性骨髓瘤。在一些实施方案中，受试者新诊断患有多发性骨髓瘤。在这些实施方案的一些中，受试者不适合用于自体干细胞移植。

[0167] 在一些实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀，并且其中配制贝兰他单抗莫福汀用于根据选自下组的时间表静脉内施用至受试者：(i) 在每个周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(ii) 在每隔一个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(iii) 在每隔一个周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(iv) 在每个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(v) 在每个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(vi) 在每第三个周期1的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，并且从第4周期开始在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(vii) 在第1周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，并且从第4周期在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(viii) 在第1周期和第4周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，并且从第7周期在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；(ix) 在第1周期和第3周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，并且从第6周期在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续八个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；和(x) 在第1周期和第5周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀，持续8个诱导治疗周期，其中每个诱导治疗周期为21天；其中蛋白酶体抑制剂是硼替佐米，并且其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者，持续8个诱导治疗周期；其中免疫调节酰亚胺药物是来那度胺，并且其中配制来那度胺用于(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者，持续8个诱导治疗周期，或者(ii) 如果受试者具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR，则来那度胺在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者，持续8个诱导治疗周期；并且其中皮质类固醇是地塞米松，并且其中配制地塞米松用于(i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服施用于受试者，持续8个诱导治疗周期，或者(ii) 如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI)，则地塞米松在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者，持续8个诱导治疗周期。

[0168] 在一些实施方案中，用途进一步包括维持疗法，用于在八个诱导治疗周期之后施用于受试者，该维持疗法包括：(a) 治疗有效剂量的抗BCMA抗原结合蛋白；(b) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物；和(c) 治疗有效量的皮质类固醇。在一些实施方案中，维持疗法不包含蛋白酶体抑制剂。在一些实施方案中，维持疗法不包含硼替佐米。

[0169] 在维持疗法的一些实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀，并且配制贝兰他单抗莫福汀用于根据选自下组的时间表静脉内施用：(i) 在每个28天周期的第1

天施用; (ii) 在每隔28天周期的第1天施用;和(iii) 在每第三个28天周期的第1天施用;其中免疫调节酰亚胺药物是来那度胺,并且配制来那度胺用于(i) 在每个28天周期的第1-21天的每一天以25mg的剂量口服施用于受试者,或者(ii) 如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天以10mg的剂量口服施用于受试者;并且其中皮质类固醇是地塞米松,并且配制地塞米松用于(i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用于受试者,或者(ii) 如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用于受试者。

[0170] 在一些实施方案中,该诱导治疗包含以下:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在每个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii) 如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii) 如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i) 在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii) 如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii) 如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0171] 在一些实施方案中,该诱导治疗包含以下:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在每隔1个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i) 在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii) 如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的口服剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii) 如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每隔1个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i) 在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii) 如果所述受

试者具有eGFR30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0172] 在一些实施方案中,该诱导治疗包含以下:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在每隔1个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的口服剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每隔1个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0173] 在一些实施方案中,该诱导治疗包含以下:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在每个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数

(BMI), 在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0174] 在一些实施方案中, 该诱导治疗包含以下: 贝兰他单抗莫福汀, 其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在每个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者, 持续八个诱导治疗周期, 其中每个诱导治疗周期为21天; 硼替佐米, 其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下 (SC) 施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期; 来那度胺, 其中配制来那度胺用于 (i) 在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期, 或者 (ii) 如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m², 则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期; 和地塞米松, 其中配制地塞米松用于 (i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的口服剂量施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期, 或者 (ii) 如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数 (BMI), 则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期; 并且维持疗法包括: 贝兰他单抗莫福汀, 其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者, 其中每个周期为28天; 来那度胺, 其中配制来那度胺用于 (i) 在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者, 或者 (ii) 如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m², 则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者; 和地塞米松, 其中配制地塞米松用于 (i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者, 或者 (ii) 如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数 (BMI), 在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0175] 在一些实施方案中, 该诱导治疗包含以下: 贝兰他单抗莫福汀, 其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在第1周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者, 并且从第4周期在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用于受试者, 持续八个诱导治疗周期, 其中每个诱导治疗周期为21天; 硼替佐米, 其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下 (SC) 施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期; 来那度胺, 其中配制来那度胺用于 (i) 在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期, 或者 (ii) 如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m², 则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期; 和地塞米松, 其中配制地塞米松用于 (i) 在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的口服剂量施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期, 或者 (ii) 如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数 (BMI), 则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者, 持续8个诱导治疗周期; 并且维持疗法包括: 贝兰他单抗莫福汀, 其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者, 其中每个周期为28天; 来那度胺, 其中配制来那度胺用于 (i) 在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者, 或者 (ii) 如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m², 则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者; 和地塞米松, 其中配制地塞米松用于 (i) 在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者, 或者 (ii) 如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数 (BMI), 在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0176] 在一些实施方案中, 该诱导治疗包含以下: 贝兰他单抗莫福汀, 其中配制贝兰他单

抗莫福汀用于在第1周期和的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,并且从第4周期在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的口服剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0177] 在一些实施方案中,该诱导治疗包含以下:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在第1周期和第4周期的第1天以1.9mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,并且从第7周期在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的口服剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0178] 在一些实施方案中,该诱导治疗包含以下:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在第1周期和第3周期的第1天以1.4mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,并且

从第6周期在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用于受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的口服剂量施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且进一步维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0179] 在一些实施方案中,该诱导治疗包含以下:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于在第1周期和第5周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;硼替佐米,其中配制硼替佐米用于在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个21天周期的第1-14天的每天以25mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天的每天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者大于75岁或者具有<18.5的体重指数(BMI),则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服施用于受试者,持续8个诱导治疗周期;并且维持疗法包括:贝兰他单抗莫福汀,其中配制贝兰他单抗莫福汀用于从第9周期开始在每第三个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量静脉内施用至受试者,其中每个周期为28天;来那度胺,其中配制来那度胺用于(i)在每个28天周期的第1-21天的每天以25mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果所述受试者具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个28天周期的第1-21天的每天以10mg的剂量口服施用至受试者;和地塞米松,其中配制地塞米松用于(i)在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用至受试者,或者(ii)如果受试者大于75岁或具有<18.5的体重指数(BMI),在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用至受试者。

[0180] 给药方案的实例

[0181] 在一些实施方案中,给药方案包括总共8个周期的贝兰他单抗莫福汀+VRd诱导治疗,随后是贝兰他单抗莫福汀+对应的Rd维持治疗。在一些实施方案中,给药方案包括与VRd

组合施用的贝兰他单抗莫福汀的总共8个诱导治疗周期,其中每个周期为21天,随后是贝兰他单抗莫福汀与Rd维持治疗组合的施用,其中每个周期为28天。

[0182] 诱导治疗(Q3W)-贝兰他单抗莫福汀+VRd;最多至第8周期

[0183] 对于前8个(诱导)周期,贝兰他单抗莫福汀在每21天周期、或者每隔21天周期、每第三个21天周期或每第四个21天周期的第1天与VRd组合静脉内(IV)施用。

[0184] 在一些实施方案中,诱导治疗包括在每个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,持续8个诱导治疗周期,其中每个周期为21天。在一些实施方案中,诱导治疗包括在每隔1个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,持续8个诱导治疗周期,其中每个周期为21天。在一些实施方案中,诱导治疗包括在每隔1个周期的第1天以1.9mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,持续8个诱导治疗周期,其中每个周期为21天。在一些实施方案中,诱导治疗包括在每个周期的第1天以1.0mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,持续8个诱导治疗周期,其中每个周期为21天。在一些实施方案中,诱导治疗包括在每个周期的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,持续8个诱导治疗周期,其中每个周期为21天。

[0185] 在一些实施方案中,诱导治疗包括在第1周期的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,然后在第4周期和第7周期的第1天以1.0mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为21天。在一些实施方案中,诱导治疗包括在第1周期的第1天以1.9mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,然后在第4周期和第7周期的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为21天。

[0186] 在一些实施方案中,诱导治疗包括在第1周期和第4周期的第1天以1.9mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,然后在第7周期的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为21天。在一些实施方案中,诱导治疗包括在第1周期和第3周期的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,然后在第6周期的第1天以1.0mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为21天。在一些实施方案中,诱导治疗包括在第1周期和第5周期的第1天以1.0mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为21天。

[0187] 在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导周期。

[0188] 在21天周期的第1-14天以25mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导周期。在具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR的患者中,在每个21天周期的第1-14天每天以10mg施用来那度胺。治疗期间肾功能改善至eGFR>60mL/分钟/1.73m²的患者(例如,在间隔两周的两次测量中确认),来那度胺的剂量可以基于研究者的判断相应地增加。

[0189] 在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天,以20mg口服施用地塞米松,持续8个诱导周期。地塞米松在一天的同一时间服用,并且可以在家服用。对于年龄大于75岁、体重不足(体重指数(BMI)<18.5)、糖尿病控制不佳或既往类固醇疗法不耐受/AE的患者,地塞米松剂量可在上述日期以10mg的剂量施用。

[0190] 维持治疗(Q4W):贝兰他单抗莫福汀+Rd;第9周期以后

[0191] 在一些实施方案中,在前8个诱导周期之后,贝兰他单抗莫福汀与Rd组合施用作为维持治疗。维持治疗在诱导治疗之后,并在第9周期开始。在一些实施方案中,维持治疗的每个周期为28天。硼替佐米不作为维持治疗的一部分施用。

[0192] 贝兰他单抗莫福汀在每个28天周期、每隔28天周期或每第三个28天周期的第1天与Rd组合静脉(IV)施用。

[0193] 在一些实施方案中,维持治疗包括从第9周期开始在每个周期(例如,第9周期、第10周期、第11周期、第12周期等)的第1天以1.9mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天。在一些实施方案中,维持治疗包括从第9周期开始在每隔1个周期(例如,第9周期、第11周期、第13周期、第15周期等)的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天。在一些实施方案中,维持治疗包括从第9周期开始在每隔1个周期(例如,第9周期、第11周期、第13周期、第15周期等)的第1天以1.9mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天。在一些实施方案中,维持治疗包括从第9周期开始在每个周期(例如,第9周期、第10周期、第11周期、第12周期等)的第1天以1.0mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天。在一些实施方案中,维持治疗包括从第9周期开始在每个周期(例如,第9周期、第10周期、第11周期、第12周期等)的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天。

[0194] 在一些实施方案中,维持治疗包括从第9周期在每第三个周期(例如,第9周期、第12周期、第15周期、第18周期等)的第1天以1.0mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天。在一些实施方案中,维持治疗包括从第9周期在每第三个周期(例如,第9周期、第12周期、第15周期、第18周期等)的第1天以1.4mg/kg的剂量施用贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天。

[0195] 在每个28天周期的第1-21天以25mg的剂量口服施用来那度胺,直至出现PD或不可接受的毒性。在具有30-60mL/分钟/ 1.73m^2 的eGFR的患者中,在每个28天周期的第1-21天每天以10mg施用来那度胺。治疗期间肾功能改善至eGFR $>60\text{mL/分钟/}1.73\text{m}^2$ 的患者(在间隔两周的两次测量中确认),来那度胺的剂量可以基于研究者的判断相应地增加。

[0196] 从第9周期开始在28天周期的第1、8、15和22天以40mg口服施用地塞米松,直至出现PD或不可接受的毒性。地塞米松在一天的同一时间服用,并且可以在家服用。对于年龄大于75岁、体重不足(BMI <18.5)、糖尿病控制不佳或既往类固醇疗法不耐受/AE的患者,地塞米松剂量可在上述日期以20mg的剂量施用。

[0197] 独立地,作为上述组合疗法中任一种的一部分施用的nirogacestat的剂量,可以例如至少约50、100、150、200或250mg每天施用一次或两次。在一些实施方案中,每天施用两次100mg的nirogacestat。

[0198] 试剂盒

[0199] 还提供了包含药物组合物以及使用说明书的试剂盒。为方便起见,试剂盒工具包可以包含预定量的试剂和使用说明书。

[0200] 在一些实施方案中,本文公开了包含本文公开的组合疗法的试剂盒。试剂盒可以包括多个注射器、安瓿、箔包或泡壳包装,每个都含有本文所述的单个单位剂量的试剂盒组分。试剂盒的容器可以是密闭的、防水的(例如,对湿度变化或蒸发不渗透的)和/或不透光的。试剂盒可以包括适于施用组分的装置,例如,注射器、吸入器、移液管、镊子、量勺、滴管(例如,滴眼管)、拭子(例如,棉签或木签)或任何这样的递送装置。在一些实施方案中,装置可以是,例如,包装用于手术插入的医疗植入装置。本文公开的试剂盒可以包含一种或多种使得能够进行方法的试剂或仪器。

[0201] 除了上述组分之外,可以在试剂盒中提供使用说明书。这些说明书可以以各种形式存在于试剂盒中,例如印刷在合适的介质或基底上(例如,打印信息的一张或几张纸)、在试剂盒的包装中、在包装插入物中的信息等。在一些实施方案中,使用说明书可以在计算机可读介质(例如,跳转/拇指驱动器、CD等)上提供,其上已经记录了信息,或者可以在网站地址处提供,其可以经由互联网使用以访问网站上的信息。

[0202] 装置

[0203] 本公开的另一方面提供了一种预填充注射器或自动注射器装置,其包含本文所述的组合疗法。在一些实施方案中,组合储存在容器、预填充注射器、注射器或自动注射器装置中。

[0204] 本领域技术人员将理解,存在落入所附权利要求范围内的上述实施方案的许多变型和排列。

实施例

[0205] 实施例1

[0206] 向新诊断患有多发性骨髓瘤并且不适合用于自体干细胞移植的患者施用组合疗法,该组合疗法包括:(a) 治疗有效剂量的贝兰他单抗莫福汀;和(b) 标准护理治疗,其包含(i) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;(ii) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(iii) 治疗有效量的皮质类固醇。该组合疗法包括(a) 在第1周期和第5周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,以及从第9周期在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀;(b) 在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导周期;(c) (1) 在21天周期的第1-14天以25mg的剂量施用来那度胺,持续8个诱导周期,或者(2) 如果个体具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个21天周期的第1-14天每天以10mg的剂量的施用来那度胺,和(d) 在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服施用地塞米松,持续8个诱导周期。

[0207] 与单独施用标准护理治疗的患者相比,向施用该组合疗法的患者提供了另外的治疗益处。

[0208] 实施例2

[0209] 向新诊断患有多发性骨髓瘤并且不适合用于自体干细胞移植的患者施用组合疗法,该组合疗法包括:(a) 治疗有效剂量的贝兰他单抗莫福汀;和(b) 标准护理治疗,其包含(i) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;(ii) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(iii) 治疗有效量的皮质类固醇。该组合疗法包括(a) 在第1周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且在从第4周期在每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(b) 在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导治疗周期;(c) (1) 在21天周期的第1-14天以25mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期,或者(2) 如果个体具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期;和(d) (i) 在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期,或者(ii) 如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI)<18.5,则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口

服地塞米松,持续8个诱导治疗周期。

[0210] 该组合疗法进一步包括 (a) 从第9周期开始的每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天; (b) (1) 从第9周期开始在28天周期的第1-21天以25mg的剂量口服施用来那度胺,或者 (2) 如果个体具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺;和(c) (i) 从第9周期开始在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用地塞米松,或者(ii) 如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI) < 18.5,则在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用地塞米松。

[0211] 与单独施用标准护理治疗的患者相比,向施用该组合疗法的患者提供了另外的治疗益处。

[0212] 实施例3

[0213] 向新诊断患有多发性骨髓瘤并且不适合用于自体干细胞移植的患者施用组合疗法,该组合疗法包括: (a) 治疗有效剂量的贝兰他单抗莫福汀;和(b) 标准护理治疗,其包含(i) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂; (ii) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(iii) 治疗有效量的皮质类固醇。该组合疗法包括(a) 在第1周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,并且在从第4周期在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天; (b) 在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导治疗周期; (c) (1) 在21天周期的第1-14天以25mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期,或者(2) 如果个体具有eGFR 30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期;和(d) (i) 在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期,或者(ii) 如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI) < 18.5,则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期。

[0214] 该组合疗法进一步包括 (a) 从第9周期开始的每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天; (b) (1) 从第9周期开始在28天周期的第1-21天以25mg的剂量口服施用来那度胺,或者 (2) 如果个体具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺;和(c) (i) 从第9周期开始在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用地塞米松,或者(ii) 如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI) < 18.5,则在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用地塞米松。

[0215] 与单独施用标准护理治疗的患者相比,向施用该组合疗法的患者提供了另外的治疗益处。

[0216] 实施例4

[0217] 向新诊断患有多发性骨髓瘤并且不适合用于自体干细胞移植的患者施用组合疗法,该组合疗法包括: (a) 治疗有效剂量的贝兰他单抗莫福汀;和(b) 标准护理治疗,其包含(i) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂; (ii) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(iii) 治疗有效量的皮质类固醇。该组合疗法包括(a) 在第1周期和第4周期的第1天施用1.9mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,然后从第7周期在每第三个周期的第1天施用1.4mg/kg剂量的贝

兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(b)在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导治疗周期;(c) (1)在21天周期的第1-14天以25mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期,或者(2)如果个体具有 $\text{eGFR } 30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$,则在每个21天周期的第1-14天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期;和(d) (i)在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI) <18.5 ,则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期。

[0218] 该组合疗法进一步包括(a)从第9周期开始的每第三个周期的第1天施用 $1.4\text{mg}/\text{kg}$ 剂量的贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天;(b) (1)从第9周期开始在28天周期的第1-21天以25mg的剂量口服施用来那度胺,或者(2)如果个体具有 $30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的 eGFR ,则在每个28天周期的第1-21天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺;和(c) (i)从第9周期开始在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用地塞米松,或者(ii)如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI) <18.5 ,则在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用地塞米松。

[0219] 与单独施用标准护理治疗的患者相比,向施用该组合疗法的患者提供了另外的治疗益处。

[0220] 实施例5

[0221] 向新诊断患有多发性骨髓瘤并且不适合用于自体干细胞移植的患者施用组合疗法,该组合疗法包括:(a)治疗有效剂量的贝兰他单抗莫福汀;和(b)标准护理治疗,其包含(i)治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;(ii)治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(iii)治疗有效量的皮质类固醇。该组合疗法包括(a)在第1周期和第3周期的第1天施用 $1.4\text{mg}/\text{kg}$ 剂量的贝兰他单抗莫福汀,然后从第6周期在每第三个周期的第1天施用 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 剂量的贝兰他单抗莫福汀,持续八个诱导治疗周期,其中每个诱导治疗周期为21天;(b)在每个21天周期的第1、4、8和11天以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导治疗周期;(c) (1)在21天周期的第1-14天以25mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期,或者(2)如果个体具有 $\text{eGFR } 30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$,则在每个21天周期的第1-14天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期;和(d) (i)在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期,或者(ii)如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI) <18.5 ,则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期。

[0222] 该组合疗法进一步包括(a)从第9周期开始的每第三个周期的第1天施用 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 剂量的贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天;(b) (1)从第9周期开始在28天周期的第1-21天以25mg的剂量口服施用来那度胺,或者(2)如果个体具有 $30\text{-}60\text{mL}/\text{分钟}/1.73\text{m}^2$ 的 eGFR ,则在每个28天周期的第1-21天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺;和(c) (i)从第9周期开始在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用地塞米松,或者(ii)如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI) <18.5 ,则在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用地塞米松。

[0223] 与单独施用标准护理治疗的患者相比,向施用该组合疗法的患者提供了另外的治

疗益处。

[0224] 实施例6

[0225] 向新诊断患有多发性骨髓瘤并且不适合用于自体干细胞移植的患者施用组合疗法,该组合疗法包括:(a) 治疗有效剂量的贝兰他单抗莫福汀;和(b) 标准护理治疗,其包含(i) 治疗有效剂量的蛋白酶体抑制剂;(ii) 治疗有效剂量的免疫调节酰亚胺药物;和(iii) 治疗有效量的皮质类固醇。该组合疗法包括(a) 在第1周期和第5周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,其中每个诱导治疗周期为21天;(b) 在每个21天周期的第1、4、8和11天以1.3mg/m²的剂量皮下(SC)施用硼替佐米,持续8个诱导治疗周期;(c) (1) 在21天周期的第1-14天以25mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期,或者(2) 如果个体具有eGFR30-60mL/分钟/1.73m²,则在每个21天周期的第1-14天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺,持续8个诱导治疗周期;和(d) (i) 在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以20mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期,或者(ii) 如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI)<18.5,则在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以10mg的剂量口服地塞米松,持续8个诱导治疗周期。

[0226] 该组合疗法进一步包括(a) 从第9周期开始的每第三个周期的第1天施用1.0mg/kg剂量的贝兰他单抗莫福汀,其中每个周期为28天;(b) (1) 从第9周期开始在28天周期的第1-21天以25mg的剂量口服施用来那度胺,或者(2) 如果个体具有30-60mL/分钟/1.73m²的eGFR,则在每个28天周期的第1-21天每天以10mg的剂量口服施用来那度胺;和(c) (i) 从第9周期开始在每个28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量口服施用地塞米松,或者(ii) 如果受试者年龄大于75岁或体重指数(BMI)<18.5,则在每个28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量口服施用地塞米松。

[0227] 与单独施用标准护理治疗的患者相比,向施用该组合疗法的患者提供了另外的治疗益处。